

16. Zhu L. et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: A connection between endogenous alcohol and NASH // *Hepatology*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company, 2013. Vol. 57, № 2. P. 601–609.
17. Nobili V. et al. A protective effect of breastfeeding on the progression of non-alcoholic fatty liver disease // *Arch. Dis. Child*. 2009. Vol. 94, № 10. P. 801–805.
18. Putignani L., Alisi A., Nobili V. Pediatric NAFLD: the Future role of Patient-Tailored Probiotics Therapy. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016. Vol. 63 Suppl 1. P. S6–8.
19. Vajro P. et al. Probiotics in the treatment of non alcoholic fatty liver disease: Further evidence in obese children // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2013. Vol. 23, № 1. P. e9–e10.
20. Imhann F. et al. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease // *Gut*. 2016. P. gutjnl-2016-312135.
21. Joossens M. et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives // *Gut*. 2011. Vol. 60, № 5. P. 631–637.
22. Gevers D. et al. The Treatment-Naive Microbiome in New-Onset Crohn's Disease // *Cell Host Microbe*. 2014. Vol. 15, № 3. P. 382–392.
23. Kostic A.D. et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. // *Genome Res*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2012. Vol. 22, № 2. P. 292–298.
24. Zmora N. et al. Taking it Personally: Personalized Utilization of the Human Microbiome in Health and Disease // *Cell Host Microbe*. 2016. Vol. 19, № 1. P. 12–20.
25. Huttenhower C., Kostic A.D., Xavier R.J. Inflammatory Bowel Disease as a Model for Translating the Microbiome // *Immunity*. 2014. Vol. 40, № 6. P. 843–854.
26. Pascal V. et al. A microbial signature for Crohn's disease // *Gut*. 2017. Vol. 66, № 5. P. 813–822.
27. Machiels K. et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis // *Gut*. 2014. Vol. 63, № 8. P. 1275–1283.
28. Rembacken B. et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial // *Lancet*. 1999. Vol. 354, № 9179. P. 635–639.
29. Colman R.J., Rubin D.T. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis // *J. Crohn's Colitis*. Oxford University Press, 2014. Vol. 8, № 12. P. 1569–1581.
30. Rossen N.G. et al. The Mucosa-associated Microbiota of PSC Patients is Characterized by Low Diversity and Low Abundance of Uncultured Clostridiales II // *J. Crohn's Colitis*. Oxford University Press, 2015. Vol. 9, № 4. P. 342–348.
31. Färkkilä M. et al. Metronidazole and ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis: A randomized placebo-controlled trial // *Hepatology*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company, 2004. Vol. 40, № 6. P. 1379–1386.
32. Braak H. et al. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen // *J. Neural Transm.* Springer-Verlag. Vol. 110, № 5. P. 517–536.
33. Scheperjans F. et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype // *Mov. Disord.* 2015. Vol. 30, № 3. P. 350–358.
34. Hill-Burns E.M. et al. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome // *Mov. Disord.* 2017.
35. Hill J.M. et al. The gastrointestinal tract microbiome and potential link to Alzheimer's disease // *Front. Neurol.* Frontiers, 2014. Vol. 5. P. 43.
36. Brenner S.R. Blue-green algae or cyanobacteria in the intestinal micro-flora may produce neurotoxins such as Beta-N-Methylamino-L-Alanine (BMAA) which may be related to development of amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease and Parkinson-Dementia-Complex in humans and Equine Motor Neuron Disease in Horses // *Med. Hypotheses*. 2013. Vol. 80, № 1. P. 103.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

## Участие кишечной микробиоты в процессах метаболизма, старения и перспективы применения имеющихся данных в реальной клинической практике

А.А. Кожевников<sup>1</sup>, К.В. Раскина<sup>2</sup>, Е.Ю. Мартынова<sup>2</sup>, к.б.н. А.В. Тяхт<sup>3</sup>, А.В. Перфильев<sup>4</sup>, член-корр. РАН О.М. Драпкина<sup>5</sup>, член-корр. РАН Д.А. Сычев<sup>6</sup>, И.Р. Фатхутдинов<sup>4</sup>, С.В. Мусиенко<sup>3</sup>, Д.А. Никогосов<sup>3</sup>, И.О. Жегулина<sup>4</sup>, Л.Г. Бавыкина<sup>4</sup>, к.м.н. А.В. Каршиева<sup>4</sup>, к.м.н. К.С. Селезнева<sup>4</sup>, к.б.н. Д.Г. Алексеев<sup>3,7</sup>, к.м.н. Ю.Е. Потешкин<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

<sup>3</sup>Биомедицинский холдинг «Атлас», Москва

<sup>4</sup>ООО «Медицинский центр «Атлас», Москва

<sup>5</sup>ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва

<sup>6</sup>ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва

<sup>7</sup>ФГАУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»

### РЕЗЮМЕ

Кишечная микробиота – это совокупность множества видов микроорганизмов, населяющих кишечник человека. Традиционными функциями микробиоты считаются защитная, пищеварительная, синтетическая, регуляторная и детоксикационная. В настоящее время список функций расширяется и пополняется новыми научными данными. Влияние микробиоты на метаболизм осуществляется путем синтеза определенных веществ, способных проникать через кишечную стенку и изменять функции внутренних органов путем секреции гормонов пищеварительного тракта либо передачей сигналов с помощью нервных путей. Пристальное внимание уделяется короткоцепочечным жирным кислотам, которые также продуцирует кишечная микробиота. Основными представителями являются бутират, ацетат, пропионат. Они участвуют в процессах синтеза более сложных веществ, обеспечивают энергетические потребности различных структур организма, способны взаимодействовать с рецепторами, изменять их чувствительность и влиять на выработку гормонов. Приводятся данные, которые объясняют положительное или отрицательное влияние различных диет на здоровье человека изменениями в микробиоте. Нарушение состава интестинальной микрофлоры приводит к нарушению метаболических процессов и, согласно многочисленным исследованиям, может быть связано с развитием ожирения,

атеросклероза, дислипидемии и сахарного диабета. Влияние микробиоты на процессы старения может быть связано с постепенным уменьшением сахаролитической и увеличением протеолитической активности микроорганизмов, а также влиянием на посттранскрипционную экспрессию генов организма-хозяина. Приводится краткий обзор реального применения и перспектив использования данных о микробиоте, в т. ч. трансплантации фекальной микробиоты, фармакометабономики и наиболее инновационной методики – мультиомиксного анализа микробиоты.

**Ключевые слова:** микробиота, короткоцепочечные жирные кислоты, КЦЖК, диета, ожирение, атеросклероз, дислипидемия, сахарный диабет, старение, секвенирование, метаболом, трансплантация микробиоты, трансплантация фекальной микробиоты, трансплантация кала, *Clostridium difficile*, фармакометабономика, протеомика, метаболомика, транскриптомика, мультиомиксные анализы, точная медицина, ResistoMap.

**Для цитирования:** Кожневников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю. и др. Участие кишечной микробиоты в процессах метаболизма, старения и перспективы применения имеющихся данных в реальной клинической практике // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 2. С. 98–105.

## ABSTRACT

The involvement of gut microbiota in the processes of metabolism, aging and perspectives of using available data in real clinical practice

Kozhevnikov A.A.<sup>1</sup>, Raskina K.V.<sup>2</sup>, Martynova E.Yu.<sup>2</sup>, Tyakht A.V.<sup>3</sup>, Perfileyev A.V.<sup>4</sup>, Drapkina O.M.<sup>5</sup>, Sychev D.A.<sup>6</sup>, Fatkhutdinov I.R.<sup>4</sup>, Musienko S.V.<sup>3</sup>, Nikogosov D.A.<sup>3</sup>, Zhegulina I.O.<sup>4</sup>, Bavykina L.G.<sup>4</sup>, Karshieva A.V.<sup>4</sup>, Selezneva K.S.<sup>4</sup>, Alekseev D.G.<sup>3,7</sup>, Poteshkin Yu.E.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

<sup>2</sup>First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

<sup>3</sup>«Atlas» biomedical holding company, Moscow

<sup>4</sup>LLC «Atlas Medical Center», Moscow

<sup>5</sup>«National Research Center of Preventive Medicine», Moscow

<sup>6</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

<sup>7</sup>Novosibirsk State University

Intestinal microbiota is a community of many kinds of microorganisms inhabiting the human intestine. Microbiota is considered to have protective, digestive, synthetic, regulatory and detoxication functions. At present, the list of functions is being expanded and updated with new scientific data. Influence of the microbiota on metabolism is carried out by the synthesis of certain substances that can penetrate through the intestinal wall and change the functions of the internal organs by secretion of the hormones of the digestive tract or by signaling with the help of nerve pathways. Close attention is paid to short-chain fatty acids, which are also produced by intestinal microbiota. The main representatives of short-chain fatty acids are butyrate, acetate and propionate. They participate in the synthesis of more complex substances, provide energy needs for different body structures and are able to interact with receptors, change their sensitivity and influence the production of hormones. The presented scientific data explain the positive and negative effects of various diets on human health caused by changes in the microbiota. Disturbances in the composition of the intestinal microflora lead to the pathologization of metabolic processes and, according to numerous studies, may be associated with the development of obesity, atherosclerosis, dyslipidemia and diabetes mellitus. The influence of microbiota on the aging process can be associated with a gradual decrease in the sugar content and an increase in the proteolytic activity of microorganisms, as well as the influence on the post-transcriptional expression of the host organism genes. The article presents a brief review of the actual application and prospects for the use of data on the microbiota, including fecal microbiota transplantation, pharmacometabonomics, and the most innovative method of multi-omics microbiota analysis.

**Key words:** microbiota, short chain fatty acids, SCFA, diet, obesity, atherosclerosis, dyslipidemia, diabetes mellitus, aging, sequencing, metabolome, microbiota transplantation, fecal microbiota transplantation, fecal transplantation, *Clostridium difficile*, pharmacometabonomics, proteomics, metabolomics, transcriptomics, multi-omics analyses, precision medicine, ResistoMap.

**For citation:** Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Martynova E.Yu. et al. The involvement of gut microbiota in the processes of metabolism, aging and perspectives of using available data in real clinical practice // RMJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 2. P. 98–105.

## Введение

Кишечная микробиота (далее – микробиота) – это сообщество множества видов микроорганизмов, населяющих кишечник человека. Они выполняют пищеварительную, защитную, регуляторную, синтетическую и дезинтоксикационную функцию. Имеются научные данные, раскрывающие возможную связь микробиоты с различными заболеваниями человека, в т. ч. с алкоголизмом, алкогольной болезнью печени, циррозом печени, первичным склерозирующим холангитом, первичным билиарным циррозом печени, неалкогольной жировой болезнью печени, болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом, различными неврологическими (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера) и психиатрическими (шизофрения, расстройства аутистического спектра, депрессия) заболеваниями. Настоящий обзор закрывает цикл статей о кишечной микробиоте и ставит своей задачей знакомство читателя с участием микробиоты в нормальных и патологиче-

ских процессах метаболизма человека, процессах старения, а также ознакомление с возможностями реального применения методов терапии и обследования, связанных с кишечным микромиром.

## Влияние кишечной микробиоты на метаболизм организма-хозяина

Некоторые вещества, обладающие способностью проникать через кишечный барьер, позволяют бактериям воздействовать на функции внутренних органов. Передача сигнала может осуществляться по нервным волокнам либо путем воздействия на секрецию гормонов пищеварительного тракта [1].

Описана способность лактобацилл метаболизировать аминокислоту триптофан в индол-3 альдегид, который взаимодействует с арилгидрокарбонными рецепторами (AHR), расположенными на клетках врожденной иммунной системы [1]. Это приводит к повышению продукции ИЛ-

22. Согласно В. Lamas et al., у мышей с геном CARD9, ассоциированным с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), определялся измененный состав микробиоты, не способный синтезировать лиганды АНР [2]. Косвенно неслучайность этой корреляции подтверждается улучшением течения заболевания при пересадке лактобацилл.

Путем деконъюгации бактерии нарушают всасывание желчных кислот в дистальных отделах тонкой кишки. Это может быть важно, поскольку некоторые работы показали активирующее влияние желчных кислот на **фарнезид-Х рецептор (FXR)** [1], находящийся на мембране клеток печени и ассоциирующийся с развитием ожирения [3]. Кроме того, образованные вторичные жирные кислоты взаимодействовали с **TGR5** (он же М-ВАР – мембранный рецептор жирных кислот), что повышало секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) L-клетками кишечника и улучшало показатели толерантности к глюкозе [4].

Эксперимент по пересадке микробиоты от обычной мыши к безмикробной показал снижение экспрессии **ангиопоэтино-подобного пептида-1** (АППП-1 или **голод-индуцируемый жировой фактор** – ГИЖВ, FIAF), ингибирующего липопротеинлипазу жировой ткани [5]. Вероятно, этим объясняется более быстрый набор веса обычных грызунов по сравнению с безмикробными при одинаковом режиме питания.

Влияние микробиоты на рост детей, которые вскармливались грудным молоком, показано в исследовании M.R. Charbonneau et al., согласно которому прослеживается связь между недостатком олигосахаридов в молоке у матерей и остановкой роста у грудничков [6]. Подтверждение этому авторы находили в восстановлении роста у мышей, колонизированных детской кишечной флорой и потребляющих в дополнение к основной диете необходимое количество молочных олигосахаридов. При этом в контроле (безмикробные мыши) увеличения длины тела не наблюдалось. Этот эффект связывают с нарушениями в оси гормон роста – **инсулиноподобный фактор роста-1** (ИФР-1), которые проявляются сниженными концентрациями ИФР-1 в плазме крови и уменьшением экспрессии ИФР-1 в печени [7].

Изменение стрессового ответа и поведения зависит от различных видов кишечной микрофлоры. Так, наличие энтеропатогенной кишечной палочки (ЕРЕС) ухудшало стрессовую реакцию у мышей, свободных от специфических патогенов (SPF-mice) [8], а прием *Bifidobacterium longum* у грызунов с моделью химически индуцированного колита оказал анксиолитическое действие вследствие активации вагусных путей [9]. Стоит отметить, что по результатам дальнейших исследований не была выявлена связь между изменением поведенческого фенотипа и уровнем циркулирующих цитокинов, серотонина, дофамина, активацией блуждающего нерва [10].

Микробиота также способна синтезировать короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), основные представители которых и их функции представлены в таблице 1.

КЦЖК способны связываться с рецепторами G-белка GPR41, приводя к увеличению выработки пептидного гормона PYY L-клетками слизистой кишечника. Эксперимент на лабораторных мышках свидетельствует о том, что в результате этого затормаживалась перистальтика кишечника и увеличивалось поступление энергии из съеденной пищи [13]. По данным работы G. Tolhurst et al., взаимодействие КЦЖК с GPR41 и GPR43 (FFAR2) у мышей повышало выработку ГПП-1 – инкретина, регулирующего аппетит и индуцирующего глюкозозависимое выделение инсулина [14].

### Связь микробиоты и нарушения процессов метаболизма

#### Кишечный микромир как связующее звено между диетой и состоянием здоровья

Прием пищи, наряду с воздействием окружающей среды, географическим положением (например, путешествие в развивающиеся страны), коморбидной патологией, кишечными инфекциями, напряженностью врожденного иммунитета и приемом лекарств оказывает выраженное влияние на состояние кишечной флоры. С помощью 16S рРНК секвенирования были получены данные о заметном изменении в соотношении представителей микробиоты уже с первого дня перемены параметров питания [15]. Однако на протяжении 10 дней эксперимента энтеротип пациентов оставался стабильным. Таким образом, для изменения энтеротипа требуется более длительное изменение режима питания.

Увеличение общего калоража пищи повышало соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* [16]. Обратный эффект наблюдался при уменьшении поступления калорий, в основном в результате коррекции диеты [5]. Имеются данные, согласно которым бактерии, с наличием которых ассоциировано ожирение, индуцируют экспрессию генов, регулирующих метаболизм липидов и углеводов; это может приводить к повышенному потреблению энергетически ценных веществ из рациона [17]. Интересно, что ограничение калорийности диеты приводило к росту числа бактерий, связанных с увеличенной продолжительностью жизни (например, *Lactobacillus*), а также к снижению количества видов, отрицательно коррелирующих с долгожительством у мышей [18].

Было установлено, что повышенное потребление продуктов, богатых пищевыми волокнами, имеет положительную корреляцию с увеличением числа представителей видов *Bifidobacterium*, *Roseburia* и вида *Eubacterium rectale* [19]. С этим, в свою очередь, связано возрастание синтеза КЦЖК, которым приписывается значительная роль в предотвращении развития колоректального рака [20]. Они подавляют хроническое воспаление, миграцию и инвазию опухолевых клеток, влияют на процессы апоптоза. Кроме того, в исследовании А. Trompette была продемонстрирована защитная роль КЦЖК пропионата в отношении развития аллергических заболеваний легких у мышей, в рационе которых присутствовало большое количество пищевых волокон [21].

Потребление зерновых продуктов (ячменя) коррелировало с увеличением представительства бактерий рода *Prevotella*, защищающих организм от бактериоид-индуциро-

**Таблица 1. Функции основных КЦЖК в организме человека**

КЦЖК	Функции
Ацетат	Обеспечение синтеза до 30% холестерина или жирных кислот в печени [11]
Пропионат	Участник процесса глюконеогенеза в печени; ингибирует липогенез <i>de novo</i> из ацетата и глюкозы, снижает концентрацию жирных кислот в печени и плазме крови и, возможно, улучшает чувствительность к инсулину [12]
Бутират	Основной источник энергии для колоноцитов, противовоспалительный и противоопухолевый эффект

ванного нарушения толерантности к глюкозе [22]. В этой же работе приводится ссылка на результаты метагеномного анализа: на фоне указанной диеты возростала экспрессия бактериальных генов, кодирующих вовлеченные в метаболизм сахаров ферменты (ксилан 1,4-бета-ксилоксидазу, глюкан эндо-1,3-бета-D-глюкозидазу, глюкан 1,6-альфа-глюкозидазу, лихениназу, целлюлазу). Вероятно, этот феномен и послужил причиной зарегистрированной положительной связи между интенсификацией метаболизма сложных углеводов и повышением представительства *Prevotella*.

Положительное влияние на здоровье оказывает соблюдение средиземноморской диеты. Так, приверженные ей люди, употребляющие достаточное количество фруктов, овощей и бобовых, имеют более высокие уровни КЦЖК, в то время как низкая приверженность ассоциирована с повышением концентрации триметиламинооксида в моче, что коррелирует с возрастанием сердечно-сосудистого риска [23].

Сравнение метаболических показателей здоровых веганов и людей, употребляющих как растительную, так и животную пищу, выявило различия метаболома плазмы, но состав микробиоты был при этом схож [24]. Рацион, основанный на продуктах животного происхождения, ассоциируется с увеличением экспрессии генов бета-лактамазы, усилением биосинтеза витаминов и деградацией полициклических ароматических углеводов (канцерогенных компонентов, образующихся при жарке мяса). При этом, однако, отмечается повышение содержания дезоксихоловой желчной кислоты – продукта жизнедеятельности бактерий кишечника, обладающего канцерогенным действием [25].

Определенный интерес представляют результаты исследования влияния *E. coli* на аппетит: регулярное питание стабилизирует экспоненциальный рост культуры *E. coli* и переводит ее в стационарное состояние, что повышает выработку стационарных белков Epr и Stat, которые в желудочном тракте стимулируют синтез ГПП-1 и PYY. Интраперитонеальное введение стационарных пептидов в краткосрочной перспективе приводит к снижению количества принимаемой пищи и активирует гены раннего реагирования с-Fos в гипоталамических проопиомеланокортиновых (ПОМК) нейронах; повторные введения таких белков способствуют сокращению объема потребляемой пищи [26].

## Ожирение

Среди научных статей можно найти немало количество работ, тем или иным образом пытающихся связать ожирение и изменения в микробиоте. Анализ 154 гомо- и гетерозиготных близнецов, среди которых были люди как с ожирением, так и с нормальным весом, и их матерей, основанный на результатах секвенирования 9,920 полных и 1,937,461 частичных бактериальных 16S рРНК последовательностей, обнаружил снижение филогенетического разнообразия кишечной флоры с редуцированным представителем *Bacteroidetes* и увеличением численности *Actinobacteria* у участников с избыточным весом по сравнению с худыми участниками [27]. Дальнейший анализ 383 различающихся генов микробиоты у двух групп участников показал, что 75% генов, связанных с ожирением, принадлежало *Actinobacteria* (остальные 25% – *Firmicutes*). В то же время 42% генов, ассоциированных с нормальным весом, выявлялись у *Bacteroidetes* [27].

Открываются новые механизмы, включающие кишечную флору в патогенез развития ожирения. Например, увеличение в рационе питания насыщенных жиров ведет к изменениям состава микробиоты и попаданию липополисахарида (ЛПС), главного компонента мембраны клеточной стенки грамотрицательных бактерий, через кишечный барьер в кровь [1]. С этого момента развивается процесс, получивший название «метаболическая эндотоксемия» [28]. Он включает активацию цитокинов, запускающих пролиферацию предшественников адипоцитов [29], воспаление жировой ткани и нарушение толерантности к глюкозе [28].

Помимо соотношения численности родов *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, имеются свидетельства о влиянии *Bifidobacterium* на развитие ожирения: их количество было снижено у детей с ожирением 7 лет по сравнению с ровесниками с нормальным весом [30]. Определенные коррективы в эту теорию вносят результаты работы A. Santacruz et al., согласно которым потеря веса у наблюдаемых подростков коррелировала, с одной стороны, с уменьшением численности *Bifidobacterium bifidum* и *Bifidobacterium breve*, а с другой – с увеличением популяции *Bifidobacterium catenulatum* [31]. Это свидетельствует о том, что бактерии разного вида в пределах одного рода способны оказывать разнонаправленное действие на процессы, происходящие в организме, поэтому, по всей видимости, целесообразно проводить исследования с помощью методов, устанавливающих корреляции именно с видом микрофлоры.

Подтверждение участия кишечной микробиоты в развитии ожирения можно обнаружить и в работах о применении пробиотиков. Согласно определению ВОЗ (2001), «Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах положительно сказываются на здоровье организма-хозяина» [32]. Проведенное Y. Kadooka et al. рандомизированное контролируемое исследование показало, что прием *Lactobacillus* внутрь коррелирует с уменьшением жировой массы и индекса массы тела (ИМТ) [33]. Похожий эффект был продемонстрирован у детей в течение первых двух лет жизни при приеме пробиотиков *Lactobacillus* матерями во время беременности [34].

Косвенным фактом влияния микробиоты на жизнедеятельность человека является наличие работ об эффектах пребиотиков (это нежизнеспособные компоненты пищи, оказывающие положительное влияние на здоровье человека путем индуцирования изменений в микробиоте). Так, прием препаратов, содержащих олигофруктозу, ведет к значительному уменьшению приема пищи, набора веса и развития жировой массы у грызунов за счет увеличения PYY-1 и ГПП-1 и снижения уровня грелина, в т. ч. благодаря увеличению массы L-клеток кишечника. Этот механизм связывают с действием ацетата [5]: имеются сведения, что ректальные инфузии ацетата способствуют увеличению уровней PYY и ГПП-1 в плазме крови у гиперинсулинемичных пациентов [35].

Учитывая вышеописанные аспекты взаимосвязи микробиоты с метаболическими функциями организма и заболеваниями, можно прийти к выводу, что диета может стать ключевым инструментом положительного влияния на здоровье. Однако, безусловно, сходный режим питания по-разному сказывается на состоянии здоровья разных индивидуумов. Это подтверждает слепое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) с использованием алго-

ритмов, учитывающих параметры крови, пищевые привычки, антропометрические показатели, физическую активность и состояние микробиоты [36]. По результатам эксперимента были получены более низкие значения постпрандиальной глюкозы и стойкие изменения в кишечной микрофлоре у пациентов, получавших рекомендации в отношении диеты по указанным алгоритмам, по сравнению с контрольной группой, в которой рекомендации по питанию давались диетологом на основании показаний устройств CGMs. Таким образом, принятие в расчет персонального состава микробиоты улучшает индивидуализацию назначаемой диеты, гликемический контроль и соответствующие метаболические последствия [36].

### Атеросклероз и дислипидемия

Состав бактериальной флоры может быть ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В ряде научных работ в составе атеросклеротических бляшек была обнаружена бактериальная ДНК, причем количество ДНК коррелировало с числом лейкоцитов в бляшке [37]. Такое заключение может говорить о влиянии микрофлоры на выраженность воспалительного процесса в бляшке.

Работа F.H. Karlsson et al. связывает развитие симптоматического атеросклероза (стенотического атеросклеротического поражения сонных артерий, приводящего к цереброваскулярным событиям) с увеличением числа бактерий рода *Collinsella* в кишке [38]. Отмечается, что метагеном этих пациентов включал большое число генов, отвечающих за синтез пептидогликана, который активирует врожденный иммунитет, усиливает функционирование нейтрофилов и запускает воспалительные процессы. При этом в кишечнике пациентов из группы контроля было сравнительно больше представителей *Roseburia* и *Eubacterium*, а также усилена экспрессия генов, вовлеченных в метаболизм жирорастворимых антиоксидантов: ликопина и бета-каротина. Увеличение концентрации ликопина в плазме крови коррелировало со снижением сердечно-сосудистого риска у женщин [39].

Было также выдвинуто предположение о причастности к развитию атеросклероза микробной флоры, метаболизирующей холин и L-карнитин в триметиламин (ТМА), а затем в атерогенный триметиламин-N-оксид (ТМАО) [1]. Это подтверждается тем, что у лиц, принимающих антибиотики, нарушается превращение карнитина в ТМА и в последующем в ТМАО [40]. Роль ТМАО была продемонстрирована в новом исследовании X.S. Li et al. (2017), включившем 530 пациентов с ОКС: повышенные уровни ТМАО ассоциировались с увеличением риска развития основных неблагоприятных сердечных событий (инфаркт миокарда, инсульт, необходимость реваскуляризации или смерть) в краткосрочной перспективе (30 дней после ОКС: ОШ = 6,30, P<0,01; 6 мес.: ОШ = 5,65, P<0,01), а в долгосрочной являлись предиктором смерти (7-летний период: ОР = 1,81, P<0,05) [41].

Уровни ТМАО оказались выше при энтеротипе 2 (*Prevotella*) по сравнению с энтеротипом 1 (*Bacteroides*) [40]. В то же время был найден структурный аналог холина 3,3-диметил-1-бутанол (ДМБ), который оказывал способен путем связывания с ТМА-лиазами ингибировать продукцию ТМА у полимикробных культур, выделенных из кишечного содержимого и фекалий человека, а также снижать уровень ТМАО у мышей, потребляющих большое количество холина и L-карнитина [42].

Независимое от возраста, пола и генетических факторов влияние микробиоты на обмен липидов продемонстрировано в исследовании J. Fu et al.: согласно результатам работы, до 6% колебаний уровней триглицеридов (ТГ) и до 4% – липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) могут быть объяснены изменениями в составе микробиоты [43]. Более того, рискованная модель, учитывающая микробиотические показатели, оказалась способна объяснить до 17,1% колебаний уровней ТГ и до 25,9% – ЛПВП, таким образом, оставив далеко позади менее эффективную модель, которая данных по микробите не включала.

Метаанализ данных, посвященных препаратам *Enterococcus faecium* и *Streptococcus thermophilus*, выявил, что на фоне их краткосрочного приема (4–8 нед.) снижается уровень общего холестерина (ОХС) (-0,22 ммоль/л) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) (-0,2 ммоль/л) [44]. Тем не менее до сих пор исследователи приходят к противоречивым заключениям относительно действия пробиотиков на жировой обмен человека [45]. Это может быть связано с недостаточным пониманием механизма влияния отдельных штаммов микроорганизмов на обмен ХС и липидов.

### Сахарный диабет

Характерный для пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа состав кишечной микробиоты исследован практически досконально, что может позволить лучше понять ее роль в развитии диабета и, возможно, способствовать открытию новых точек для приложения сахароснижающей терапии [46].

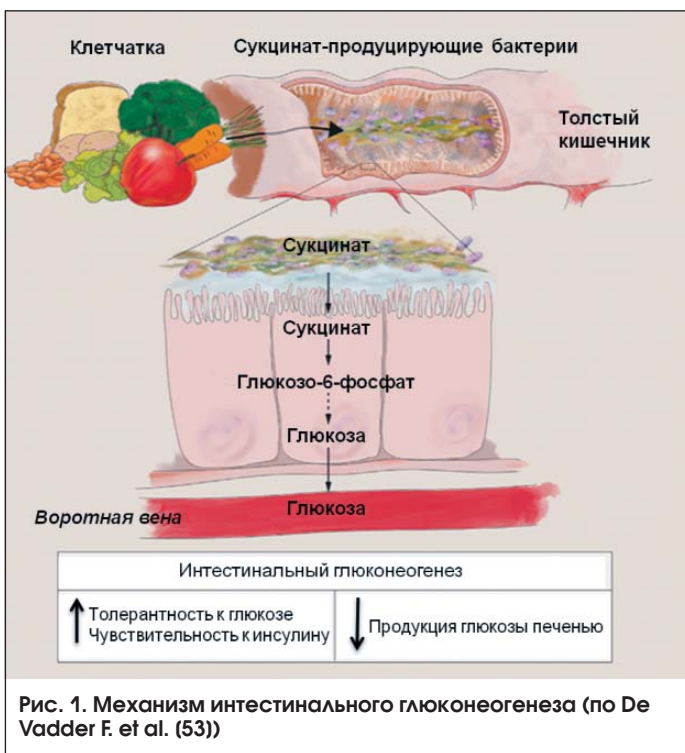
В европейской когорте у пациентов с СД 2-го типа наблюдалось увеличение количества *Lactobacillus*, особенно *L. Gasseri*, что коррелировало с увеличением уровня глюкозы крови натощак и гликированного гемоглобина при продолжительном контроле уровня глюкозы плазмы крови [47]. У этих же пациентов было уменьшено число видов бактерий из рода *Clostridium*, размер популяции которых имеет обратную корреляцию с уровнем глюкозы натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c), инсулина, C-пептида и ТГ и прямую – с концентрацией адипонектина и ЛПВП в крови. Достоверной связи между численностью видов лактобацилл и клостридий и ИМТ, окружностью талии и соотношения окружности талии к окружности бедер выявлено не было.

Последующее определение метагеномных кластеров (MGC) определило сокращение численности бактерий рода *Roseburia* и *Faecalibacterium prausnitzii* по сравнению с контролем. Они продуцируют большое количество бутирата, который ассоциируется с улучшением чувствительности к инсулину и течения СД [47].

16S рРНК секвенирование у 92 пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе, предиабетом и СД 2 типа показало увеличение представительства *Firmicutes* и снижение – *Bacteroidetes* у относительно здоровых пациентов; при этом во всех образцах доминировали микроорганизмы вида *Blautia*, количество которых увеличивалось по мере прогрессирования нарушений углеводного обмена [48]. В последующем произошло разделение пациентов, в рационе которых было большое количество жиров, на группы участников с СД 2-го типа и сохранной толерантностью к глюкозе. Результаты показали, что у пациентов из первой группы представительство *Blautia* было выражено в большей степени по сравнению с людьми из второй группы.

Полногеномное секвенирование 345 добровольцев – этнических китайцев выявило лишь небольшие дисбиотические изменения у пациентов с СД 2-го типа. Однако функциональные микробные анализы также показали достоверно значимое снижение потенциала к производству бутирата у больных СД 2-го типа [49]. В то же время у тех, кто принимал сахароснижающий препарат метформин, наблюдалось увеличение общего количества КЦЖК, особенно пропионата [50]. В этой связи обращает на себя внимание метагеномное исследование K. Forslund et al., предполагающее, что действие метформина частично опосредовано микробиотой [51]. Результаты этой работы свидетельствуют о том, что при приеме метформина значительно увеличивается число микроорганизмов, которые продуцируют бутират и пропионат. Эти молекулы активировали интестинальный глюконеогенез, за счет чего снижались продукция глюкозы печенью и аппетит, замедлялся набор веса. Кроме того, прием метформина сопровождался повышением числа видов бактерий рода *Escherichia* и увеличением экспрессии генов, кодирующих факторы вирулентности и метаболизм газов, что, вероятно, может являться причиной появления нежелательных лекарственных реакций при лечении метформином (тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита) [51]. Данная работа также продемонстрировала необходимость отличать изменения в микробиоте, вызванные заболеванием, от изменений, связанных с лечением; такой подход является целесообразным при применении высокоточных прогностических и диагностических тестов, основанных на анализе микробиоты и использующихся в персонализированной медицине для стратификации рисков развития заболеваний в преморбиде.

Опубликованный в 2017 г. метаанализ на основе 11 РКИ (n = 641) показал, что прием пробиотиков пациентами с СД 2-го типа значительно снизил уровни систолического артериального давления (САД) (–3,28 мм рт. ст., 95% ДИ: от –5,38 до –1,18), диастолического артериаль-



ного давления (ДАД) (–2,13 мм рт. ст., 95% ДИ от –4,5 до 0,24), ХС-ЛПНП (–8,32 мг/дл; 95% ДИ от –15,24 до –1,4), ОХС (–12,19 мг/дл; 95% ДИ от –17,62 до –6,75), ТГ (–24,48 мг/дл; 95% ДИ от –33,77 до –11,18) по сравнению с плацебо [52].

Интересен также механизм интестинального глюконеогенеза, описанный на основании данных эксперимента на мышах [53] (рис. 1). Введение раствора [U-14C]-сукцината в яремную вену привело к увеличению концентрации [U-14C]-глюкозы в портальной вене, что предполагает превращение сукцината в глюкозу в стенке кишечника. Тем не менее активность глюкозо-6-фосфатазы тонкой кишки не изменялась, и механизм превращения сукцината в глюкозу остался неясен. При этом у мышей, потребляющих большое количество сукцината с пищей, снизилась активность глюкозо-6-фосфатазы печени, увеличилось накопление глюкозо-6-фосфата и гликогена, и уменьшилась продукция глюкозы печенью. Введение в рацион мышам живой сукцинат-продуцирующей культуры *Prevotella copri* способствовало повышению толерантности к глюкозе и продукции инсулина.

### Роль микробиоты в процессах старения человека

В опубликованной в 2010 г. работе E. Biagi et al. была изучена связь количества прожитых лет с составом кишечной флоры [54]. Так, у пациентов в возрасте более 100 лет определялось изменение качественного состава *Firmicutes*, возросла доля *Proteobacteria*, в т. ч. и оппортунистических провоспалительных видов. При этом у молодых взрослых и у 70-летних состав микробиоты был достаточно схож. Функциональные изменения кишечной микробной флоры смогли проследить S. Rampelli et al. с помощью полногеномного секвенирования, после чего пришли к выводу о том, что с возрастом увеличивается потеря генов, вовлеченных в синтез КЦЖК, снижается сахаролитическая и возрастает протеолитическая активность [55]. Также 166 значительно коррелирующих с возрастом бактериальных генов были определены как маркеры длительной жизни. Прямое воздействие на геном человека связывают с влиянием микробиоты на микроРНК (одноцепочечная некодирующая молекула РНК), которая изменяет стабильность мРНК и подавляет на ней процессы трансляции. Это позволило бактериям пищеварительного тракта оказывать воздействие на посттранскрипционную экспрессию генов организма-хозяина [56].

Исследования на старожилках деревни Бама (провинция Гуанси, Китай) показали возможную связь длительной жизни с бифидобактериями: по сравнению с контрольной группой в возрасте 80–99 лет у жителей Бамы в возрасте 100–108 лет выявлены достоверно более высокие уровни *Bifidobacterium*, в т. ч. *B. minimum*, *B. saecularum*, *B. pullosum*, *B. gallinarum*, *B. mongoliense*, которые у представителей «молодого» контроля отсутствовали [57]. Стоит отметить, что обычно у пожилых людей представительство *Bifidobacterium* снижается [57]. Пересадка мышам экзополисахаридов *B. animalis* RH, выделенных из фекалий жителей Бамы, значительно повышала активность супероксиддисмутазы, каталазы и общей антиоксидантной активности плазмы крови и глютатиона в печени, а также снижала накопление липофусцина в головном мозге [59]. Похожие результаты, указывающие на повышение антиоксидантной активности и уменьшение отложения липофусцина, были получены при пересадке как компонентов, так и целых интактных *B. animalis* от долгоживущих [60].

### Использование данных о кишечной микробиоте в реальной клинической практике и персонализированной медицине

В 2017 г. был выпущен консенсус Европейской рабочей группы по трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) (The European FMT Working Group), в котором ТФМ была рекомендована для лечения рецидивирующей инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, умеренной и тяжелой степени, а также резистентных к стандартной терапии форм (уровень рекомендаций: высокий) [61]. Были также разработаны условия выбора донора (на основе данных анамнеза, необходимых анализов), способа подготовки и доставки трансплантата, особенности мониторинга побочных эффектов и необходимой подготовки центров ТФМ. Глобальное руководство по пробиотикам и пребиотикам Всемирной организации гастроэнтерологов (WGO) от 2011 г. описывает эффективность применения пробиотиков в лечении и профилактике острой диареи, в т. ч. и антибиотик-ассоциированной, лечении аллергической экземы, неспецифического язвенного колита (НЯК) (эффективность *E. coli Nissle* эквивалентна таковой месалазина), профилактике паучита [62]. Там же указано, что пробиотики улучшают переваривание лактозы у пациентов с лактазной недостаточностью и тем самым улучшают течение заболевания, а синбиотики (комбинация пробиотиков и пребиотиков) – уменьшают проявления печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени.

Новые данные о микробиоте открывают широкие перспективы в персонализированной медицине. J.E. Nov и M. Trøseid в своей статье рассуждают о возможностях применения фармакомикробиотики, изучающей влияние микрофлоры кишечника на лекарственные средства (например, *Eggerthella lenta* инактивирует 10% дигоксина), а определение индивидуального состава микробиоты может помочь более точному лечению пациентов с атеросклерозом [63].

В 2006 г. T.A. Clayton et al. был предложен термин «фармакометабономика» [64]. Этот метод подразумевает использование хемометрики и профилей метаболитов в биологических жидкостях организма до начала терапии (т. е. базовых) для предсказания исходов медикаментозной терапии. Фармакометабономика была использована в исследовании на двух группах крыс, которые потребляли соответственно стрептозоцин и богатую жирами пищу, и лишь у некоторых из животных развились ожирение и стрептозоцин-индуцированная гипергликемия; описываемый феномен был ассоциирован с разницей в базовых профилях метаболитов в моче, которые, в свою очередь, связаны с метаболизмом микробиоты [65].

N. Zmora et al. в обзорной статье предполагают, что данные, полученные при анализе микробиоты, могут оказаться состоятельнее в персонализированных моделях стратификации риска развития заболеваний, которые будут применяться в клинической практике, нежели метагеномика, метаболомика, метатранскриптомика и метапротеомика [66].

В клиническую практику активно внедряются так называемые **мультиомиксные анализы микробиоты**, включающие в себя некоторое количество «омиков» (геномику, транскриптомику, метаболомику и протеомику и пр.) [63]. В качестве примера можно привести омиксное исследование крови 54-летнего пациента N., находившегося под наблюдением R. Chen et al. на протяжении 14 мес., которое

выявило повышенный риск развития СД (при этом участник не являлся курильщиком, ИМТ не превышал 23,9 кг/м<sup>2</sup> за период исследования, а уровень глюкозы оставался нормальным в первой части исследования). В дальнейшем были зарегистрированы повышенные значения уровня глюкозы крови во время вирусной инфекции, а на 369-й день исследования было определено значение HbA1c=6,7%, что подтвердило наличие СД у пациента [67]. Данная статья позволяет предположить высокую ценность метода как инструмента персонализированной медицины, поскольку объединение данных, полученных разными способами, в одном методе повышает его диагностическую предсказательную силу.

Широкое внедрение интернет-технологий во врачебную практику не обошло стороной и работу с кишечной микробиотой. Так был создан ResistoMap – веб-интерфейс, визуализирующий наличие генетических детерминант, которые определяют резистентность человеческой микробиоты к антибиотикам, биоцидам или тяжелым металлам [68]. Согласно утверждению авторов, ресурс охватывает более 1500 метагеномов кишечника как больных, так и здоровых людей по всему миру.

В настоящее время проводится II фаза исследования HMP – The Integrative Human Microbiome Project (iHMP). Она посвящена изучению влияния микробиома на организм людей с ВЗК и СД, рожденных недоношенными [69]. Анализ будет проводиться при помощи мультиомиксных методов, включающих 16S рПНК секвенирование, полногеномное секвенирование, метаболомику, интерактомику и пр. [69].

### Заключение

Приведенные выше сведения лишь в некоторой степени обозначают роль микроорганизмов в поддержании здоровья человека и развитии заболеваний. Состав и функции микробиоты изменяются под влиянием диеты, приема лекарств, хирургических вмешательств, находятся под контролем иммунной системы.

Изучение последовательности нуклеотидов, кодирующих различные белки, дает возможность создания генно-модифицированных микроорганизмов, своеобразного «биореактора в таблетке», способного внутрикишечно продуцировать вещества, необходимые конкретному организму-хозяину. Ускорению этого процесса может существенно способствовать внедрение в широкую клиническую практику мобильных и относительно дешевых систем секвенирования.

Дальнейшее изучение населяющих кишечник бактерий поможет лучше определить их роль в общем метаболизме, сформировать более точное представление о патогенезе ряда заболеваний, а также стать основой для разработки методик лечения в рамках концепции точной медицины.

### Литература

- Schroeder B.O., Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease // Nat. Med. 2016. Vol. 22, № 10. P. 1079–1089.
- Lamas B. et al. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. // Nat. Med. 2016. Vol. 22, № 6. P. 598–605.
- Li F. et al. Microbiome remodelling leads to inhibition of intestinal farnesoid X receptor signalling and decreased obesity // Nat. Commun. Nature Publishing Group, 2013. Vol. 4. P. 848–854.
- Thomas C. et al. TGR5-Mediated Bile Acid Sensing Controls Glucose Homeostasis // Cell Metab. 2009. Vol. 10, № 3. P. 167–177.

5. Delzenne N.M., Cani P.D. Interaction Between Obesity and the Gut Microbiota: Relevance in Nutrition // *Annu. Rev. Nutr. Annual Reviews*. 2011. Vol. 31, № 1. P. 15–31.
6. Charbonneau M.R. et al. Sialylated Milk Oligosaccharides Promote Microbiota-Dependent Growth in Models of Infant Undernutrition // *Cell*. 2016. Vol. 164, № 5. P. 859–871.
7. Schwarzer M. et al. Lactobacillus plantarum strain maintains growth of infant mice during chronic undernutrition // *Science*. 2016. Vol. 351, № 6275. P. 854–857
8. Sudo N. et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice // *J. Physiol. Blackwell Science Ltd*, 2004. Vol. 558, № 1. P. 263–275.
9. Bercik P. et al. The anxiolytic effect of Bifidobacterium longum NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication // *Neurogastroenterol. Motil. Blackwell Publishing Ltd*, 2011. Vol. 23, № 12. P. 1132–1139.
10. Bercik P. et al. The Intestinal Microbiota Affect Central Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Behavior in Mice // *Gastroenterology*. 2011. Vol. 141, № 2. P. 599–609.e3.
11. Leung C. et al. The role of the gut microbiota in NAFLD // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2016. Vol. 13, № 7. P. 412–425.
12. Al-Lahham S.H. et al. Biological effects of propionic acid in humans: metabolism, potential applications and underlying mechanisms // *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2010. Vol. 1801, № 11. P. 1175–1183.
13. Samuel B.S. et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41 // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. National Academy of Sciences*, 2008. Vol. 105, № 43. P. 16767–16772.
14. Tolhurst G. et al. Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein-Coupled Receptor FFAR2 // *Diabetes*. 2012. Vol. 61, № 2.
15. Wu G.D. et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes // *Science*. 2011. Vol. 334, P.105–108.
16. Mathur R., Barlow G.M. Obesity and the microbiome // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. Informa Healthcare*, 2015. Vol. 9, № 8. P. 1087–1099.
17. John G.K., Mullin G.E. The Gut Microbiome and Obesity // *Curr. Oncol. Rep. Springer US*, 2016. Vol. 18, № 7. P. 45.
18. Zhang C. et al. Structural modulation of gut microbiota in life-long calorie-restricted mice. // *Nat. Commun. Nature Publishing Group*, 2013. Vol. 4. P. 2163.
19. David L.A. et al. Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales // *Genome Biol*. 2014. Vol. 15, № 7. P. R89.
20. Zeng H., Lazarova D.L., Bordonaro M. Mechanisms linking dietary fiber, gut microbiota and colon cancer prevention. // *World J. Gastrointest. Oncol. Baishideng Publishing Group Inc*, 2014. Vol. 6, № 2. P. 41–51.
21. Trompette A. et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis // *Nat. Med*. 2014. Vol. 20, № 2. P. 159–166.
22. Kovatcheva-Datchary P. et al. Dietary Fiber-Induced Improvement in Glucose Metabolism Is Associated with Increased Abundance of Prevotella // *Cell Metab*. 2015. Vol. 22, № 6. P. 971–982.
23. De Filippis F. et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome // *Gut*. 2016. Vol. 65, № 11. P. 1812–1821.
24. Wu G.D. et al. Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production // *Gut*. 2016. Vol. 65, № 1. P. 63–72.
25. David L.A. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. // *Nature*. 2014. Vol. 505, № 7484. P. 559–563.
26. Breston J. et al. Gut Commensal E. coli Proteins Activate Host Satiety Pathways following Nutrient-Induced Bacterial Growth // *Cell Metab*. 2016. Vol. 23, № 2. P. 324–334.
27. Turnbaugh P.J. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins // *Nature. NIH Public Access*, 2009. Vol. 457, № 7228. P. 480–484.
28. Cani P.D. et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance // *Diabetes*. 2007. Vol. 56 (7). P. 1761–1772.
29. Luche E. et al. Metabolic endotoxemia directly increases the proliferation of adipocyte precursors at the onset of metabolic diseases through a CD14-dependent mechanism // *Mol. Metab*. 2013. Vol. 2, № 3. P. 281–291.
30. Kalliomäki M. et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. // *Am. J. Clin. Nutr. American Society for Nutrition*, 2008. Vol. 87, № 3. P. 534–538.
31. Santacruz A. et al. Interplay Between Weight Loss and Gut Microbiota Composition in Overweight Adolescents // *Obesity. Blackwell Publishing Ltd*, 2009. Vol. 17, № 10. P. 1906–1915.
32. Joint F. WHO Expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria // *C rdoaba, Argentina*. Oct. 2001.
33. Kadooka Y. et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (Lactobacillus gasseri SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial // *Eur. J. Clin. Nutr*. 2010. Vol. 64, № 6. P. 636–643.
34. Luoto R. et al. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years // *Int. J. Obes. Nature Publishing Group*, 2010. Vol. 34, № 10. P. 1531–1537.
35. Freeland K.R., Wolever T.M.S. Acute effects of intravenous and rectal acetate on glucagon-like peptide-1, peptide YY, ghrelin, adiponectin and tumour necrosis factor- // *Br. J. Nutr*. 2010. Vol. 103, № 3. P. 460.
36. Zeevi D. et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses // *Cell*. 2015. Vol. 163, № 5. P. 1079–1094.
37. Koren O. et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. National Academy of Sciences*, 2011. Supplement 1. P. 4592–4598.
38. Karlsson F.H. et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome // *Nat. Commun. Nature Publishing Group*, 2012. Vol. 3. P. 1245.
39. Sesso H.D. et al. Plasma lycopene, other carotenoids, and retinol and the risk of cardiovascular disease in women // *Am. J. Clin. Nutr. American Society for Nutrition*, 2004. Vol. 79, № 1. P. 47–53.
40. Koeth R.A. et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis // *Nat. Med. NIH Public Access*, 2013. Vol. 19, № 5. P. 576–585.
41. Li X.S. et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide in acute coronary syndromes: a prognostic marker for incident cardiovascular events beyond traditional risk factors // *Eur. Heart J. Oxford University Press*, 2017. Vol. 66, suppl. P. ehw582.
42. Wang Z. et al. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis // *Cell*. 2015. Vol. 163, № 7. P. 1585–1595.
43. Fu J. et al. The gut microbiome contributes to a substantial proportion of the variation in blood lipids // *Circ. Res*. 2015. Vol. 117, № 9. P. 817–824.
44. Agerholm-Larsen L. et al. The effect of a probiotic milk product on plasma cholesterol: a meta-analysis of short-term intervention studies // *Eur. J. Clin. Nutr*. 2000. Vol. 54. P. 856–860.
45. Tuohy K.M., Fava F., Viola R. “The way to a man’s heart is through his gut microbiota”—dietary pro- and prebiotics for the management of cardiovascular risk. // *Proc. Nutr. Soc*. 2014. Vol. 73, № 2. P. 172–185.
46. Tilg H., Moschen A.R. Microbiota and diabetes: an evolving relationship // *Gut*. 2014. Vol. 63, № 9. P. 1513–1521.
47. Karlsson F.H. et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control // *Nature*. 2013. Vol. 498, № 7452. P. 99–103.
48. Egshatyan L. et al. Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance. // *Endocr. Connect. European Society of Endocrinology*, 2016. Vol. 5, № 1. P. 1–9.
49. Qin J. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. // *Nature*. 2012. Vol. 490, № 7418. P. 55–60.
50. Zhernakova A. et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity // *Science*. 2016. Vol. 352, № 6285. P. 565–569.
51. Forslund K. et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota // *Nature. Europe PMC Funders*, 2015. Vol. 528, № 7581. P. 262–266.
52. Hendijani F., Akbari V. Probiotic supplementation for management of cardiovascular risk factors in adults with type II diabetes: A systematic review and meta-analysis // *Clin. Nutr*. 2017. P. 1–10.
53. De Vadder F. et al. Microbiota-Produced Succinate Improves Glucose Homeostasis via Intestinal Gluconeogenesis // *Cell Metabolism*. 2016. Vol. 24, № 1. P. 151–157.
54. Vaiserman A.M., Koliada A.K., Marotta F. Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention // *Ageing Res. Rev*. 2017. Vol. 35. P. 36–45.
55. Rampelli S. et al. Functional metagenomic profiling of intestinal microbiome in extreme ageing // *Ageing (Albany, NY)*. 2013. Vol. 5, № 12. P. 902–912.
56. Patrignani P., Tacconelli S., Bruno A. Gut Microbiota, Host Gene Expression, and Aging // *J. Clin. Gastroenterol*. 2014. Vol. 48. P. S28–S31.
57. Wang F. et al. Qualitative and Semiquantitative Analysis of Fecal Bifidobacterium Species in Centenarians Living in Bama, Guangxi, China // *Curr. Microbiol. Springer US*, 2015. Vol. 71, № 1. P. 143–149.
58. Egshatyan L.V. et al. The changes of gut microbiota associated with age and lifestyle // *Obe. Metab*. 2015. Vol. 12, № 2. P. 3.
59. Xu R., Shang N., Li P. In vitro and in vivo antioxidant activity of exopolysaccharide fractions from Bifidobacterium animalis RH // *Anaerobe*. 2011. Vol. 17, № 5. P. 226–231.
60. Shen Q., Shang N., Li P. In Vitro and In Vivo Antioxidant Activity of Bifidobacterium animalis 01 Isolated from Centenarians // *Curr. Microbiol. Springer-Verlag*, 2011. Vol. 62, № 4. P. 1097–1103.
61. Cammarota G. et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice // *Gut*. 2017. Vol. 66, № 4. P. 569–580.
62. Guarner F. et al. World gastroenterology organisation global guidelines: probiotics and prebiotics october 2011 // *J. Clin. Gastroenterol*. 2012. Vol. 46, № 6. P. 468–481.
63. Hov J.E.R., Trøseid M. Personalised medicine targeting the gut microbiota? // *Tidsskr. Den Nor. legeförening*. 2015. Vol. 135, № 7. P. 624–624.
64. Clayton T.A. et al. Pharmaco-metabonomic phenotyping and personalized drug treatment // *Nature. Nature Publishing Group*, 2006. Vol. 440, № 7087. P. 1073–1077.
65. Jia W. et al. Gut microbiota: a potential new territory for drug targeting // *Nat. Rev. Drug Discov. Nature Publishing Group*, 2008. Vol. 7, № 2. P. 123–129.
66. Zmora N. et al. Taking it Personally: Personalized Utilization of the Human Microbiome in Health and Disease // *Cell Host Microbe*. 2016. Vol. 19, № 1. P. 12–20.
67. Chen R. et al. Personal Omics Profiling Reveals Dynamic Molecular and Medical Phenotypes // *Cell*. 2012. Vol. 148, № 6. P. 1293–1307.
68. Yarygin K. et al. ResistoMap - online visualization of human gut microbiota antibiotic resistome // *bioRxiv*. 2016.
69. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project: dynamic analysis of microbiome-host omics profiles during periods of human health and disease // *Cell Host Microbe*. 2014. Vol. 16, № 3. P. 276–289.