© Д.Д. Сафина, С.Р. Абдулхаков, Н.Б. Амиров, 2021
УДК 616.34-008.87 DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(5).81-94

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА

***САФИНА ДИЛЯРА ДАМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-0769-8176; канд. мед. наук, младший научный сотрудник Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: dilyara-sd@yandex.ru*
***АБДУЛХАКОВ САЙЯР РУСТАМОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-9542-3580; канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой внутренних болезней, старший научный сотрудник Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18; доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: sayarabdul@yandex.ru*
***АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ,** ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; докт. мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: namirov@mail.ru*

Реферат. ***Введение.*** В последние годы большое внимание уделяется значению и роли кишечной микробиоты в поддержании здоровья человека и нарушениям ее состава при различных заболеваниях. ***Цель исследования*** – анализ современных литературных сведений, касающихся микробиоты кишечника, ее состава, роли и функций в поддержании здоровья человека, а также факторов, влияющих на состав кишечной микробиоты. ***Материал и методы.*** Проведен аналитический обзор опубликованных исследований, посвященных изучению кишечной микробиоты. ***Результаты и их обсуждение.*** Разработка новых метагеномных методов изучения микробиоты привела к фундаментальному прорыву в развитии представлений о ее роли, составе и функциях в организме человека. Несмотря на существенные отличия состава микробиоты кишечника у здоровых людей, микробиота здорового человека остается относительно стабильной на протяжении всей жизни; на ее состав влияет ряд факторов: способ рождения, возраст, географическое место проживания, генетические особенности человека, прием сопутствующих препаратов, характер питания и т.д. Терапия антибактериальными препаратами может также приводить к выраженным изменениям состава кишечной микробиоты. К другим нежелательным явлениям антибактериальной терапии можно отнести формирование антибиотикорезистентных штаммов бактерий; резистентность может быть обусловлена наличием генов, кодирующих факторы резистентности к антибактериальным препаратам. ***Выводы.*** Таким образом, микробиота кишечника играет огромную роль в поддержании здоровья человека и развитии ряда заболеваний.
Ключевые слова: микробиота кишечника, антибиотикорезистентность, антибактериальные препараты.
Для ссылки: Сафина, Д.Д. Микробиота кишечника и ее значение для здоровья человека / Д.Д. Сафина, С.Р. Абдулхаков, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 5. – С.81–94. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2021.14(5).81-94.

GUT MICROBIOTA AND ITS IMPORTANCE FOR HUMAN HEALTH

***SAFINA DILYARA D.**, ORCID ID: 0000-0003-0769-8176; C. Med. Sci., junior researcher of the Institute of fundamental medicine and biology of Kazan (Volga region) Federal University, Russia, 420008, Kazan, Kremlevskaya str., 18, e-mail: dilyara-sd@yandex.ru*
***ABDULKHAKOV SAYAR R.**, ORCID ID: 0000-0003-0769-8176; C. Med. Sci., associate professor, the Head of the Department of internal medicine, senior researcher of Institute of fundamental medicine and biology of Kazan (Volga region) Federal University, Russia, 420008, Kazan, Kremlevskaya str., 18; associate professor of the Department of outpatient medicine and general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: sayarabdul@yandex.ru*
***AMIROV NAIL B.**, ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; D. Med. Sci, professor of the Department of outpatient medicine and general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: namirov@mail.ru*

Abstract. ***Background***. In recent years, much attention has been paid to the importance and role of the gut microbiota in human health maintaining and its composition violations in various diseases. ***Aim.*** The aim of the study was to analyze the up-to-date literature on the intestinal microbiota, its composition, role and functions in maintaining human health, as well as on the factors affecting the composition of the intestinal microbiota. ***Material and methods.*** An analytical review of published studies on the intestinal microbiota was conducted. ***Results and discussion.*** The development of new metagenomic methods for studying the microbiota has led to a fundamental breakthrough in the advancement of ideas about its role, composition and functions in the human body. Despite significant differences in the composition of the gut microbiota in healthy people, the microbiota of a healthy person remains relatively stable throughout life; its composition is influenced by a number of factors: mode of delivery, age, geographic area of residence, genetic characteristics of the person, consumption of related drugs, diet, and others. Treatment with antibiotics may also lead to pronounced changes in the composition of the intestinal microbiota. Other adverse events of antibiotic therapy may include the development of antibiotic-resistant strains of bacteria; resistance may be due to the presence of genes encoding resistance factors to antibacterial drugs. ***Conclusion.*** Thus, the gut microbiota plays a tremendous role in maintaining human health and the development of a number of diseases.
Key words: gut microbiota, antibiotic resistance, antibacterial drugs.
For reference: Safina DD, Abdulkhakov SR, Amirov NB. Gut microbiota and its importance for human health. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (5): 81-94. ***DOI:*** 10.20969/VSKM.2021.14(5).81-94.

Введение. Согласно современным представлениям, около квадриллиона вирусов находится внутри и на поверхности тела человека [1]. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека содержит около 10^{14} микробных клеток [2, 3], предположительно, общий вес бактерий в организме человека составляет около 2 кг [4]. Кишечная микробиота содержит в своем составе приблизительно 500–1000 видов бактерий [5, 6]. При этом в микробном составе здоровых лиц преобладают анаэробные бактерии, количество которых превосходит число аэробных и факультативно анаэробных бактерий в 100–1000 раз [7]. Микроорганизмы представлены в ЖКТ неравномерно, их количество и разнообразие увеличивается от проксимальных отделов ЖКТ к дистальным отделам, где их содержание является максимальным. К примеру, если считать, что желудок содержит 10 микробных клеток на грамм содержимого, то двенадцатиперстная кишка – 10^3 клеток, тощая кишка – 10^4 клеток, подвздошная кишка – 10^7 клеток и толстая кишка – до 10^{12} клеток, при этом в толстой кишке находятся около 70% всех микроорганизмов, населяющих человека [8].

Микробиота кишечника выполняет в организме человека важнейшие функции, такие как пищеварительная (участие в расщеплении пищевых волокон, в обмене желчных кислот и синтезе ферментов); иммунная (участие в синтезе интерферонов, иммуноглобулина А, развитие лимфоидного аппарата кишечника); метаболическая (участие в биосинтезе витаминов B_1, B_2, B_3, B_5, B_6, B_{12}, К, аминокислот, короткоцепочечных жирных кислот); дезинтоксикационная (инактивация ксенобиотиков и лекарственных препаратов); регуляторная (регуляция работы иммунной, эндокринной, нервной систем) [9, 10, 11].

Метаболические и функциональные возможности микробиоты кишечника настолько обширны и многочисленны, что вполне могут быть сопоставимы с деятельностью целого органа, поэтому микробиоту кишечника часто называют «невидимым» [12] или «забытым» органом [13]. По мнению A.S. Neish (2009), совокупность всех биохимических процессов, происходящих в кишечнике, оказывает значительное влияние на гомеостаз всего организма человека в целом [11].

Цель настоящей работы – анализ современных литературных сведений, касающихся микробиоты кишечника, ее состава, роли и функций в поддержании здоровья человека, а также анализ факторов, влияющих на состав кишечной микробиоты.

Материал и методы. Проведен аналитический обзор опубликованных исследований, посвященных изучению кишечной микробиоты.

Результаты и их обсуждение. На сегодняшний день доступны различные методы изучения микробного состава кишечника. Культуральный, или бактериологический, метод основан на использовании различных питательных сред для селективного выращивания бактерий. В качестве источника материала может быть использован кал, биоптат слизистой оболочки тонкой или толстой кишки. Этот метод традиционно используется для оценки микрофлоры кишечника и позволяет определять наличие основных патогенных бактерий. К недостаткам бактериологического метода относятся трудоемкость, дороговизна питательных сред, зависимость результатов исследования от условий сбора образцов, длительность исследования (до 10 дней до получения результатов исследования) [14]. Эта методика позволяет выявить бактерии, являющиеся облигатными аэробами или факультативными анаэробами, но не позволяет обнаружить облигатные анаэробы, простейшие, грибы и вирусы [14, 15].

Молекулярно-генетические методы позволяют идентифицировать микроорганизмы путем определения последовательности дезоксирибонуклеиновой (ДНК) или рибонуклеиновой (РНК) кислот в образцах стула либо в другом биоматериале.

Метод полимеразной цепной реакция (ПЦР) основан на выделении с помощью ПЦР фрагмента бактериальной ДНК или РНК, характерной для определенного вида бактерий. Далее эти фрагменты ДНК или РНК достраиваются по принципу комплементарности (репликация ДНК), что позволяет их в дальнейшем идентифицировать. К преимуществам этого метода относятся высокие чувствительность и специфичность, быстрое получение результатов, возможность автоматизации и выявления микроорганизмов с внутриклеточной локализацией. К недостаткам можно отнести вероятность получения ложноотрицательных или ложноположительных результатов из-за риска контаминации реакционной среды, амплификации погибшего микроорганизма [14, 16]. На основе принципа работы ПЦР был разработан ряд других методик, в частности, количественная ПЦР в режиме реального времени (Real-Time quantitative PCR), с помощью которой можно определить не только наличие микробных клеток в материале, но и их количество [9].

Методы секвенирования основаны на определении последовательности маркерных генов [16S рибосомальная рибонуклеиновая кислота (16S рРНК) для бактерий] или полного генома (полногеномное секвенирование, whole-genome sequencing). Под секвенированием понимается определение нуклеотидной последовательности нуклеиновых кислот. В этом случае в качестве маркера генетического разнообразия используется 16S рРНК, которая имеется в любой бактериальной клетке и может быть использована для их видовой идентификации [17, 18].

Последовательности 16S рРНК описаны для многих видов бактерий, что позволяет определить их филогенетическую принадлежность. По этой причине данный метод является одним из наиболее широко используемых для оценки таксономического состава микробного сообщества [19]. Метод секвенирования генов 16S рРНК обладает рядом преимуществ, таких как относительная меньшая стоимость по сравнению с полногеномным секвенированием и простота исполнения [18]. Имеются и недостатки этого метода, в частности, широкий разброс оценок разнообразия видов, невозможность оценки функции изучаемых микроорганизмов и недостатки, характерные для метода ПЦР [20].

Метод полногеномного секвенирования основан на изучении последовательности отдельных кусоч-

ков («ридов») всех ДНК, выделенных из изучаемого материала. Главным преимуществом этого метода, в отличие от секвенирования генов 16S рРНК, является возможность определения не только таксономической принадлежности микроорганизмов, но и функциональных характеристик, закодированных в геноме, что позволяет сформировать более подробную картину о микробном сообществе. К недостаткам этого метода можно отнести высокую стоимость исследования, относительную сложность анализа полученной информации [20].

Таким образом, существует значительное количество различных методов изучения микробиоты ЖКТ. Именно благодаря современным молекулярно-генетическим методам стало возможным расширение знаний о количественном и качественном составе микробиоты, ее функциях и понимание роли микробиоты в поддержании здоровья человека. Каждый из имеющихся методов имеет свои преимущества и недостатки, следовательно, выбор осуществляется, исходя из целей и задач исследования в каждом конкретном случае.

На основании исследований, проведенных с помощью современных молекулярно-генетических методов, было показано, что микробиота кишечника представлена десятью основными филами бактерий: *Actinobacteria, Bacteroidetes, Cyanobacteria, Firmicutes, Fusobacteria, Lentisphaerae, Proteobacteria, Spirochaetes, Synergistetes* и *Verrucomicrobia*, а также одной филой домена *Archaea – Euryarchaeota* [12, 21]. Наиболее широко представлены в микробиоте кишечника такие филы бактерий, как *Bacteriodetes* и *Firmicutes*, более 90% всей микробиоты кишечника приходится на их долю [22, 23, 24]. По данным P. Turnbaugh et al. (2006), роль бактерий филы *Firmicutes,* главным образом, связана с образованием энергии из продуктов питания человека [26], более того, по мнению других авторов, преобладание бактерий филы *Firmicutes* в микробиоте кишечника ассоциировано с повышенной продукцией короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кишечной микробиоте [26].

Основной функцией бактерий филы *Bacteroidetes* является участие в деградации сложных сахаров и белков [27]. В меньшей степени представлены бактерии фил *Proteobacteria, Verrucomicrobia, Actinobacteria, Fusobacteria* и *Cyanobacteria* [5, 6, 22]. Наиболее широко представлены следующие роды бактерий, которые составляют примерно 70–90% всего состава микробиоты кишечника: *Alistipes, Bacteroides, Bifidobacterium, Clostridium, Collinsella, Eubacterium, Faecalibacterium, Parabacteroides, Prevotella, Roseburia, Ruminococcus* и некоторые другие [5, 28, 29]. Практически единственными представителями архей являются метаногены (доминирующий вид – *Methanobrevibacter smithii*) [30, 31, 32].

Эукариоты в кишечнике представлены в основном дрожжеподобными грибами рода *Candida*, встречающимися у 70% здоровых людей, а также простейшими [33]. Вирусы представлены преимущественно бактериофагами [34].

В настоящее время известно, что таксономический состав микробиоты кишечника значительно отличается у разных здоровых людей. Принято считать, что микробиота здоровых людей остается относительно стабильной в течение всей жизни человека [35, 36]. На состав микробиоты человека оказывают влияние следующие факторы: способ рождения, возраст, географическое место проживания, генетические особенности человека, прием антибактериальных препаратов, пробиотиков, стресс и характер питания [6, 37, 38].

Однако выделить определенный таксономический состав микробиоты, который можно рассматривать как «здоровый», особенно на более низких таксономических рангах (например, на уровне родов, видов и т.д.), практически не представляется возможным. Концепция, согласно которой «здоровый микробиом» может быть определен как набор специфических микроорганизмов, по мнению ряда авторов, является слишком упрощенной, так как такого рода концепция не может объяснить наличие значительных отличий в составе микробиоты разных здоровых людей [37].

Альтернативной является концепция «здорового микробиома» как совокупности генов и метаболических путей, а не отдельных бактерий, однако набор этих метаболических функций еще предстоит определить в дальнейших исследованиях [39].

Известно, что таксономически близкие бактерии могут иметь совершенно различные функциональные и метаболические особенности, и наоборот, схожие метаболические функции могут выполняться совершенно разными таксономическими представителями [40].

Так, к основным метаболическим функциям микробиоты кишечника можно отнести: ферментацию полисахаридов (гликаны), продукцию короткоцепочечных жирных кислот (бутират, пропионат, ацетат), биосинтез аминокислот, в том числе незаменимых (лизин, треонин), деградацию аминокислот (фенилаланин, тирозин, триптофан), биосинтез витаминов группы В и витамина К, участие в метаболизме желчных кислот, холина и ксенобиотиков. Также предполагается, что микробиота участвует в процессах метаболизма биологически активных соединений – противовоспалительных, антимикробных, иммуностимулирующих и т.д. [5, 30, 41, 42, 43].

Как уже было указано ранее, многие исследования последних лет продемонстрировали наличие взаимосвязи между изменением состояния микробиоты кишечника и наличием заболеваний со стороны различных органов и систем [6, 37]. Как предполагается рядом ученых, при возникновении изменений состояния микробиоты может меняться экспрессия генов микроорганизмов, которая, в свою очередь, может приводить к изменениям в состоянии здоровья человека, в том числе к развитию заболеваний [37].

Так, изменения состава микробиоты кишечника были описаны в случае многих заболеваний ЖКТ, таких как воспалительные заболевания кишечника [44, 45, 46, 47], функциональные заболевания кишечника [48], целиакия, колоректальный рак [49]. Следует отметить, что изменения микробного состава были отмечены при многих системных за-

болеваниях, что подтверждает значительную роль микробиоты кишечника в поддержании здоровья человека. К таким заболеваниям можно отнести аллергические заболевания [50, 51], сахарный диабет I типа [52], ожирение [24, 25, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59], метаболический синдром, неалкогольную жировую болезнь печени [37], атеросклероз [37, 60], гиперлипидемию [61], рак печени [62], аутизм [37, 63], некоторые неврологические заболевания и ряд других заболеваний, хотя приведенные в публикациях доказательства для многих из них весьма неубедительны.

В частности, известно, что микробиота кишечника участвует в регуляции чувствительности тканей к глюкозе и инсулину. Так, по мнению авторов, коррекция состава микробиоты кишечника может способствовать улучшению симптомов заболевания у пациентов с сахарным диабетом, скорректировать нарушение толерантности к глюкозе и уровень глюкозы натощак на стадии преддиабета [64].

В настоящее время хорошо известно, что ЖКТ человека не способен расщеплять неперевариваемые углеводы (клетчатка, пищевые волокна), но анаэробные бактерии толстой кишки человека могут утилизировать эти вещества с образованием некоторых метаболитов, основную группу из которых составляют короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК). КЖК – это насыщенные органические кислоты, содержащие от одного до шести атомов углерода; наиболее представленными формами КЖК являются ацетат, пропионат и бутират [65]. При этом их относительное количество является стабильным параметром и составляет следующее соотношение – ацетат/пропионат/бутират – 60/20/18 [65, 66].

Предполагается, что КЖК играют важную роль в нормальном функционировании не только ЖКТ, но и всего организма человека в целом. К основным можно отнести следующие функции КЖК: энергообеспечение эпителия кишечника, антибактериальное действие, блокирование адгезии патогенов, участие в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки эпителия, участие в местном иммунитете [66, 67]. Ацетат, пропионат и бутират поглощаются слизистой оболочкой и участвуют в процессах энергообеспечения колоноцитов, однако принято считать, что именно транспорт бутирата является наиболее значимым, вероятно, потому, что бутират является предпочтительным источником энергии для слизистой оболочки толстой кишки [68]. В частности, по мнению S.E. Pryde et al. (2002), бутират играет защитную роль в отношении развития воспаления и колоректального рака [68]. Ряд проведенных исследований позволяет предположить, что КЖК могут играть ключевую роль в профилактике и лечении метаболического синдрома, заболеваний кишечника и некоторых видов злокачественных новообразований [69, 70, 65]. Более того, было показано, что при различных заболеваниях ЖКТ, таких как воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, заболевания печени и поджелудочной железы, отмечаются изменения состава КЖК, что дает основание использовать определение уровня КЖК в качестве уточняющего метода в диагностике и контроле течения и активности заболеваний ЖКТ [66].

В литературе есть данные о влиянии масляной кислоты и других метаболитов кишечных бактерий на механизм инсулинорезистентности у пациентов с сахарным диабетом. В частности, было показано, что уровень масляной кислоты в кишечнике у пациентов с сахарным диабетом был значительно снижен по сравнению с группой контроля. Следовательно, по мнению исследователей, увеличение представленности бактерий, продуцирующих бутират, или «улучшение» способности бактерий к синтезу бутирата может быть потенциально эффективным методом профилактики или лечения сахарного диабета [64].

Таким образом, в настоящее время известно, что нормальный состав КЖК оказывает многостороннее положительное влияние как на состав микробиоты кишечника, так и на состояние организма человека в целом и очевидно, что изменение состава микробиоты может быть сопряжено с различными заболеваниями. Для оценки и изучения состояния кишечной микробиоты необходимо не только знание качественного и количественного ее состава, но и возможность оценки ее функционального потенциала и основных метаболитов микробиоты кишечника.

Факторы, влияющие на состав микробиоты кишечника. Как уже было отмечено выше, на состав микробиоты человека оказывают влияние следующие факторы: способ рождения, возраст, географическое место проживания, генетические особенности самого человека, социальный уровень жизни, национальность, пол, прием антибактериальных препаратов, пробиотиков, стресс, характер питания человека и т.д. [37, 71, 72]. К примеру, по мнению китайских ученых, именно география проживания определяет в большей степени состав микробиоты кишечника, и уже вторичными являются вариации состава микробиоты кишечника, обусловленные характером питания, этнической принадлежностью и местом проживания в городе/деревне [73].

До недавнего времени считалось, что окружающая среда плода является стерильной, и микробная колонизация начинается с момента рождения. Однако в настоящее время известно, что плацента и амниотическая жидкость могут содержать микроорганизмы, и наличие бактерий в этих тканях не обязательно указывает на патологическое состояние [74, 75]. В последних исследованиях было показано, что меконий не является стерильным и содержит бактерии, аналогичные тем, которые были обнаружены в амниотической жидкости [76, 77]. Таким образом, есть основания полагать, что колонизация организма микроорганизмами происходит еще до момента рождения.

Микробиота новорожденного, по сравнению с микробиотой ЖКТ взрослых, имеет значительно меньшее разнообразие и большие межиндивидуальные различия [29, 78]. Доминирующими филами в ЖКТ в этот период являются бактерии *Firmicutes, Proteobacteria* и *Actinobacteria*, в меньшей степени представлены бактерии филы *Bacteroidetes* [76, 77].

Большое значение в формировании микробиоты имеет гестационный срок при рождении и способ

родоразрешения [76, 78]. Микробиом недоношенных детей отличается низким разнообразием и меньшей представленностью бактерий *Lactobacillus spp*., *Bacteroides spp*., *Bifidobacterium spp*. [79]. Аналогичные изменения характерны для детей, рожденных при помощи кесарева сечения. Для этих детей свойственен бактериальный состав, близкий по составу бактериям материнской кожи, в то время как для детей, рожденных через естественные родовые пути, характерен бактериальный состав, близкий к составу вагинальной микробиоты матери [78, 80].

В течение первого года жизни новорожденного происходят значительные изменения и формирование микробиоты кишечника. В этот период таксономическое разнообразие относительно невелико и постепенно увеличивается по мере колонизации кишечника бактериями, поступающими из продуктов питания, грудного молока и окружающей среды [81]. A.L. Thompson et al. (2015) отмечают, что способ питания оказывает значительное влияние на формирование микробиоты ЖКТ новорожденного [81]. У детей, находящихся на грудном вскармливании, отмечается бóльшая представленность бактерий филы *Actinobacteria*, в меньшей степени представлены бактерии фил *Firmicutes* и *Proteobacteria*. Для детей, находящихся на искусственном вскармливании, характерно наличие в микробиоте кишечника условно-патогенных бактерий, таких как *Escherichia coli* и *Clostridium difficile* [80, 82]. Грудное молоко содержит в своем составе компоненты, оказывающие влияние на формирование микробиоты ребенка, такие как иммуноглобулины [83], пребиотические олигосахариды, которые благоприятствуют росту *Bifidobacterium spp*. [84]. Помимо характера питания на формирование микробиоты ребенка оказывают влияние следующие факторы: терапия антибактериальными препаратами [80, 85], наличие братьев и сестер [80], наличие домашних животных [86], посещение детского сада [81] и место проживания [82].

Таким образом, различия в качественном и количественном составе микробиоты младенцев могут быть объяснены как способом рождения, так и общим состоянием здоровья новорожденных. В настоящее время требуется проведение дополнительных исследований с бóльшей выборкой и продолжительностью для определения значимости этих изменений и их влияния на дальнейшее физическое, эмоциональное и интеллектуальное развитие ребенка.

Микробиота кишечника детей имеет ряд ключевых отличий от микробиоты взрослых [87, 88]. В ряде исследований было показано, что микробиота детей отличается от взрослых бóльшей представленностью бактерий фил *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и меньшей представленностью бактерий филы *Bacteroides* [87, 88, 89]. При этом было выявлено, что микробиота детей содержит большее число бактерий *Roseburia spp., Faecalibacterium spp., Ruminococcus spp., Alistipes spp., Bacteroides vulgatus* и *Bacteroides xylanisolvens* по сравнению со взрослыми людьми [89]. У детей, как и у взрослых, большое значение на состав микробиоты кишечника оказывают географические особенности места проживания. Было показано, что микробиота детей, проживающих в Италии, содержит относительно большее количество бактерий фил *Firmicutes, Bacteroidetes* и меньшее количество бактерий филы *Actinobacteria* по сравнению с детьми, проживающими в Африке [90].

Основными компонентами микробиоты ЖКТ взрослых являются бактерии фил *Firmicutes, Bacteroidetes* и *Proteobacteria* [6]. Представленность каждой филы широко варьирует в зависимости от географического места проживания [91]. Например, в ряде исследований было показано, что представленность бактерий филы *Firmicutes* превалирует в развивающихся странах [91, 92], в западных странах доминируют бактерии филы *Bacteroidetes* [6]. Однако эта тенденция не была подтверждена в других исследованиях, в которых было показано преобладание филы *Firmicutes* в микробиоте взрослых европейцев [21, 93]. В целом микробиота взрослых остается относительно стабильной в течение всей жизни, за исключением воздействия таких факторов, как терапия антибактериальными препаратами, инфекционные заболевания, выраженные изменения диеты, под действием которых она может модифицироваться. Диетические особенности оказывают большое влияние на состав микробиоты кишечника. В настоящее время есть сведения, что повышенное потребления продуктов, относящихся к западному типу питания (высокое содержание белка, животных жиров, низкое содержание пищевых волокон) ассоциировано с относительно низким содержанием бактерий в кишечнике, в том числе с низким количеством «полезных» бактерий *Bifidobacterium* и *Eubacterium* [56, 94]. По данным других авторов, диета с высоким содержанием животных белков ассоциирована с меньшим бактериальным разнообразием, большей представленностью бактерий *Bacteroides spp., Alistipes spp., Bilophila spp.* и меньшей представленностью «более полезных» бактерий *Lactobacillus spp., Roseburia spp., Eubacterium rectale* [4]. Кроме того, в недавних исследованиях было показано, что для диеты с высоким содержанием животных и насыщенных жиров характерно изменение и метаболического состояния микробиоты кишечника в сторону увеличенного содержания липополисахаридов, триметиламин-N-оксида и уменьшения количества КЖК [4].

Напротив, микробиота вегетарианцев и приверженцев средиземноморской диеты характеризуется относительно повышенным содержанием бактерий в кишечнике, более высокой представленностью бактерий *Bifidobacteria*, *Lactobacilli, Prevotella, Eubacterium, Roseburia* [56, 95]. Также было показано, что растительная диета, богатая цельнозерновыми продуктами, фруктами и овощами, ассоциирована с меньшей представленностью условно-патогенных бактерий, более низким содержанием липополисахаридов, триметиламин-N-оксида, воспалительных цитокинов и более высоким содержанием КЖК [4].

Широкое применение антибактериальных препаратов приводит к изменениям и нарушениям состава микробиоты ЖКТ человека, что было показано при помощи культуральных и молекулярно-генетических

методов исследования [72, 96, 97, 98, 99]. В частности, в ряде работ было показано снижение общего числа бактерий в ЖКТ у младенцев на фоне терапии антибактериальными препаратами [100].

В большинстве исследований также было показано уменьшение бактериального разнообразия [72, 99, 101, 102], в том числе у новорожденных детей на фоне терапии антибактериальными препаратами [103]. Также было отмечено, что на фоне приема антимикробных препаратов снижается представленность «нормальных представителей» микробиоты кишечника, таких как *Bifidobacteria, Lactobacilli, Bacteriodes* [101, 103]. Последние исследования продемонстрировали, что характер изменений микробиоты под действием антибиотиков зависит от ряда факторов и их взаимодействия между собой: вида антибактериального препарата и механизма его действия, исходного таксономического состава и функционального состояния микробиоты кишечника до начала терапии [104].

Принято считать, что микробиота ЖКТ восстанавливается примерно в течение одного месяца после приема антибактериальных препаратов [102], однако в ряде случаев полного восстановления в эти сроки не происходит [101], и этот процесс может занимать несколько месяцев [104]. Описаны случаи изменения состава микробиоты кишечника, имевшие долгосрочный характер [72] и приводившие к значимым изменениям состояния макроорганизма [105]. По данным ряда исследований, некоторые представители микробиоты могут исчезнуть навсегда [72, 106]. Несмотря на то что воздействие антибиотиков может иметь относительно краткосрочные последствия на микробиоту, эти изменения могут, в свою очередь, активировать долгосрочные изменения в экспрессии генов, которые могут повлиять на работу иммунной системы, что может, в свою очередь, привести к развитию хронических заболеваний [107]. В частности, по мнению ряда авторов, дисбиоз кишечника, возникший на фоне проведения антибактериальной терапии, может способствовать возникновению аутоиммунных, аллергических, инфекционных заболеваний, ожирения и даже онкологических заболеваний [108]. По другим данным, «злоупотребление» антибактериальными препаратами может быть связано с повышенным риском развития неврологических и психических расстройств [106, 109]. Более того, после терапии антибактериальными препаратами может увеличиться доля условно-патогенных микроорганизмов в микробиоте кишечника, что может спровоцировать развитие воспалительных изменений в слизистой оболочке [110].

Несмотря на довольно широкий диапазон полученных результатов, в большинстве исследований было показано, что микробиота кишечника на фоне применения антибактериальных препаратов характеризуется снижением разнообразия и увеличением представленности условно-патогенных бактерий. Тем не менее остаются открытыми вопросы об обратимости этих изменений.

К другим отрицательным и серьезным последствиям широкого применения антибиотикотерапии можно отнести формирование и накопление антибиотикорезистентных штаммов бактерий в организме человека, что представляет опасность как для отдельного человека, так и для общества в целом [96, 97, 111].

Благодаря возможностям молекулярно-генетических методов исследования в настоящее время выявлены не только изменения, происходящие в составе микробиоты на фоне приема антибактериальных препаратов, но и целый ряд генов, кодирующих факторы резистентности к антибактериальным препаратам в микробиомном профиле кишечника. Таким образом, микробиота кишечника человека представляет собой резервуар генов антибиотикорезистентности [112], а совокупность всех генов антибиотикорезистентности в микробиоте кишечника формирует так называемый «резистом» [113]. Разнообразные гены антибиотикорезистентности были выявлены в микробиоте кишечника у жителей как развитых, так и развивающихся стран, в том числе в самых отдаленных районах мира [114]. Увеличение числа и распространенности генов, кодирующих факторы резистентности к антибактериальным препаратам, связывают с широким применением антибактериальных препаратов во всем мире. Бактерии, содержащие в себе эти гены, могут накапливаться в кишечнике человека в течение многих лет даже после однократного приема антибактериального препарата [115, 116].

В последние годы был проведен ряд исследований по изучению генов антибиотикорезистентности, благодаря которым эти гены были описаны и охарактеризованы [87, 115, 117]. На сегодняшний день существует несколько баз данных, в которых сосредоточена информация по генам устойчивости к антибиотикам, наиболее крупными из которых являются ARGD (Antibiotic Resistance Genes Database), CARD (Comprehensive Antibiotic Resistance Database), ResFinder, ARG-ANNOT (Antibiotic Resistance Gene Annotation), MEGAR, Resfams [114, 118].

Интересным является тот факт, что наибольшая распространенность генов антибиотикорезистентности была выявлена в Китае [115], в меньшей степени она была отмечена в странах Европы, Японии, США и Канаде [114]. Авторы связывают такую тенденцию с широким применением антибактериальных препаратов в Китае [119]. Примечательно, что темпы роста резистентности к антибиотикам оказались наиболее значительными в Китае по сравнению с США и Кувейтом [120]. В ряде исследований было показано, что кишечник даже здоровых людей, которые никогда не принимали антибактериальные препараты, содержит в себе целый набор генов антибиотикорезистентности [118, 121, 122].

К сожалению, в литературе имеются ограниченные сведения о состоянии «резистома» у жителей России. По данным Е.Н. Ильиной и соавт. (2018), распространенность генов резистентности в России среди здоровых лиц приближается к уровню, описанному в Китае, что значительно выше, чем в странах Европы и США. Более того, представленность генов антибиотикорезистентности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

(ХОБЛ) значительно выше, чем в группе здоровых лиц, что, вероятно, связано с широким применением антибактериальных препаратов при лечении данных пациентов. В группе пациентов с ХОБЛ наиболее представленными были гены резистентности к тетрациклину, макролидам, цефалоспоринам, ванкомицину, линкозамидам [118].

В работе J. Feng et al. (2018) было показано, что наиболее часто в микробиоте кишечника здоровых людей выявляются гены резистентности к тетрациклину, бацитрацину, аминогликозидам, бета-лактамам, ванкомицину [114]. Примечательно, что высокий уровень распространенности генов устойчивости к тетрациклину был обнаружен в ряде исследований: было показано, что около 30% всех генов антибиотикорезистентности в микробиоте кишечника примерно у 70% пациентов США, Дании, Испании, Китая приходится на гены устойчивости к тетрациклину, несмотря на то, что уровень потребления этого антибиотика во всем мире очень низкий. По мнению J. Feng et al. (2018), можно выделить несколько причин этого явления. Во-первых, в зависимости от «хозяина» гены резистентности к тетрациклину могут выполнять в бактерии другие функции, не имеющие прямого отношения к устойчивости к антибактериальным препаратам (например, участие в передаче сигналов либо в транспорте белков). С другой стороны, гены устойчивости к тетрациклину являются довольно «древними» по происхождению для некоторых микроорганизмов: они были обнаружены в образцах, датированных задолго до появления антибиотиков. Другой возможной причиной является ко-селекция или «отбор» этих генов под влиянием металлов, поступающих в организм с продуктами питания или лекарствами. Тем не менее, по мнению J. Feng et al. (2018), требуются дополнительные исследования для уточнения возможных причин такого явления [114].

Большое разнообразие генов резистентности, которые потенциально могут быть переданы патогенным штаммам, было выявлено и при изучении микробиоты здоровых взрослых и младенцев, не получавших антибактериальную терапию [123]. Возможной причиной наличия генов резистентности в микробиоте кишечника детей может служить вертикальная передача от матери к ребенку, а также через грудное молоко. Также возможно, что наличие генов устойчивости у лиц, не принимавших антибиотики, объясняется тем, что происходит их передача через растительные и животные продукты питания [124]. Горизонтальная передача генов устойчивости к антибиотикам может происходить путем некоторых механизмов, таких как передача через плазмиды, транспозоны и при помощи бактериофагов [125].

В работе J. Feng et al. (2018) было сделано предположение, что *Escherichia coli* может быть потенциальным хозяином 45 генов устойчивости, 30 из которых являются генами множественной лекарственной устойчивости (*acrA, acrB, acrF, emrA, emrK, mdtA, mdtB, mexE, ompF, ompR, TolC* и т.д.). В качестве других генов антибиотикорезистентности рассматриваются гены устойчивости к бета-лактамам, гены устойчивости к фосмидомицину (*rosA и rosB*), тетрациклину (*tet34*), ген устойчивости к полимиксину (*arnA*) [114]. *Streptococcus salivarius* и *Streptococcus parasanguinis* потенциально могут служить хозяевами генов устойчивости к бета-лактамам *(pbp-1b, pbp-2x* и *penA*), *Lachnospiraceae bacterium 5 1 63FAA* – генов устойчивости к бацитрацину, тетрациклину и ванкомицину (*bcrA, tetO*, *Vans*). Часть этих бактерий и некоторые другие – *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus parasanguinis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovatus*, *Lachnospiraceae bacterium 5 1 63FAA*, содержащие в своем составе эти гены, могут быть потенциально патогенными бактериями и вызывать ряд заболеваний у человека и животных [114].

Выводы. Проведенные к настоящему времени исследования и опубликованные данные свидетельствуют о важной роли микробиоты кишечника в поддержании здоровья и развитии заболеваний человека, причем не только ЖКТ, но и других органов и систем. В то же время множество антропогенных факторов, включая терапию антибактериальными препаратами, могут приводить к выраженным, а иногда и необратимым изменениям в составе микробиоты кишечника, что может в дальнейшем привести к развитию заболеваний. Характер этих изменений на фоне терапии антибактериальными препаратами очень индивидуальный как для каждого лекарственного препарата, так и для каждого отдельного человека. Очевидно, что значительные различия могут быть обусловлены географическими особенностями места проживания, характером питания, исходным составом микробиоты кишечника и т.д.

Резистентность к тем или иным антибактериальным препаратам может быть обусловлена наличием генов, кодирующих факторы резистентности к антибактериальным препаратам. Эти гены могут распространяться среди микроорганизмов, в том числе среди представителей нормальной микробиоты, а уже затем могут быть переданы потенциальным патогенам. Кишечник является идеальной средой для эффективной передачи и «хранения» генов устойчивости.

Перспективными являются дальнейшие исследования по изучению роли микробиоты кишечника в поддержании здоровья человека, патогенезе различных заболеваний и, соответственно, разработке новых методов их лечения и профилактики.

Прозрачность исследования. *Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. *Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.*

ЛИТЕРАТУРА

1. *Nelson, K.E.* Metagenomics of the Human Body / K.E. Nelson. – New York: Springer, 2011. – 351 p.
2. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics / S. Prakash,

L. Rodes, M. Coussa-Charley [et al.] // Biologics. – 2011. – Vol. 5. – P.71–86.
3. *Turner, P.V.* The role of the gut microbiota on animal model reproducibility / P.V. Turner // Animal models and experimental medicine. – 2018. – Vol. 1 (2.) — P.109–115.
4. *Beam, A.* Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota / A. Beam, E. Clinger, L. Hao // Nutrients. – 2021. – Vol. 13 (8). – P.2795.
5. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing / J. Qin, R. Li, J. Raes [et al.] // Nature. – 2010. – Vol. 464 (7285). – P.59–65.
6. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome / Human Microbiome Project Consortium / C. Huttenhower, D. Gevers, R. Knight [et al.] // Nature. – 2012. – Vol. 486 (7402). – P.207–214.
7. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view / J.C. Clemente, L.K. Ursell, L.W. Parfrey [et al.] // Cell. – 2012. – Vol. 148 (6). – P.1258–1270.
8. Gut microbiota in health and disease / I. Sekirov, S.L. Russell, L.C. Antunes [et al.] // Physiol. Rev. – 2010. – Vol. 90 (3). – P.859–904.
9. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics / S. Prakash, L. Rodes, M. Coussa-Charley [et al.] // Biologics. – 2011. – Vol. 5. – P.71–86.
10. Host-microbial symbiosis in the mammalian intestine: exploring an internal ecosystem / L.V. Hooper, L. Bry, P.G. Falk [et al.] // Bioessays. – 1988. – Vol. 20 (4). – P.336–343.
11. *Neish, A.S.* Microbes in gastrointestinal health and disease / A.S. Neish // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 136 (1). – P.65–80.
12. *Guinane C.M.* Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ / C.M. Guinane, P.D. Cotter // Therap. Adv. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 6 (4). – P.295–308.
13. *Marchesi, J.* The normal intestinal microbiota / J. Marchesi, F. Shanahan // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 20 (5). – P.508–513.
14. Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека / Е.А. Полуэктова, О.С. Ляшенко, О.С. Шифрин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. 24, № 2. – С.85–91.
15. *McCartney, A.L.* Application of molecular biological methods for studying probiotics and the gut flora / A.L. McCartney // Br. J. Nutr. – 2002. – Vol. 88, suppl. 1. – P.29–37.
16. *Yang, S.* PCR-based diagnostics for infectious diseases: uses, limitations, and future applications in acute-care settings / S. Yang, R.E. Rothman // Lancet Infect. Dis. – 2004. – Vol. 4, № 6. – P.337–348.
17. Molecular biological methods for studying the gut microbiota: The EU human gut flora project / M. Blaut, M.D. Collins, G.W. Welling [et al.] // Br. J. Nutr. – 2002. – Vol. 87, suppl. 2. – P.203–211.
18. *Morgan, X.C.* Chapter 12: Human Microbiome Analysis / X.C. Morgan, C. Huttenhower // PLoS Comput. Biol. – 2012. – Vol. 8, № 12. – P.e1002808.
19. Direct 16S rRNA-seq from bacterial communities: a PCR-independent approach to simultaneously assess microbial diversity and functional activity potential of each taxon / R. Rosselli, O. Romoli, N. Vitulo [et al.] // Sci. Rep. – 2016. – Vol. 6. – P.32165.
20. *Sharpton, T.J.* An introduction to the analysis of shotgun metagenomic data / T.J. Sharpton // Front. Plant. Sci. – 2014. – Vol. 5. – P.209.
21. Enterotypes of the human gut microbiome / M. Arumugam, J. Raes, E. Pelleter [et al.] // Nature. – 2011. – Vol. 473 (7346). – P.174–180.
22. Diversity of the human intestinal microbial flora / P.B. Eckburg, E.M. Bik, C.N. Bernstein [et al.] // Science. – 2005. – Vol. 308 (5728). – P.1635–1638.
23. Host-bacterial mutualism in the human intestine / F. Bäckhed, R.E. Ley, J.L. Sonnenburg [et al.] // Science. – 2005. – Vol. 307 (5717). – P.1915–1920.
24. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity / R.E. Ley, P.J. Turnbaugh, S. Klein [et al.] // Nature. – 2006. – Vol. 444 (7122). – P.1022–1023.
25. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest / P.J. Turnbaugh, R.E. Ley, M.A. Mahoeald [et al.] // Nature. – 2006. – Vol. 444 (7122). – P.1027–1031.
26. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases / E. Rinninella, P. Raoul, M. Cintoni [et al.] // Microorganisms. – 2019. – Vol. 7 (1). – P.14.
27. *Ley, R.E.* Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine / R.E. Ley, D.A. Peterson, J.I. Gordon // Cell. – 2006. – Vol. 124. – P.837–848.
28. Composition-based classification of short metagenomic sequences elucidates the landscapes of taxonomic and functional enrichment of microorganisms / J. Liu, H. Wang, H. Yang [et al.] // Nucleic Acids Res. – 2013. – Vol. 41 (1). – P.e3.
29. Human gut microbiome viewed across age and geography / T. Yatsunenko, F.E. Rey, M.J. Manary [et al.] // Nature. – 2012. – Vol. 486 (7402). – P.222–227.
30. *Ситкин, С.И.* Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры / С.И. Ситкин, Е.И. Ткаченко, Т.Я. Вахитов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 124 (12). –С.6–29.
31. *Correa, P.* Helicobacter pylori and gastric cancer: state of the art / P. Correa // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 1996. – Vol. 5 (6). – P.477–481.
32. High prevalence of Methanobrevibacter smithii and Methanosphaera stadtmanae detected in the human gut using an improved DNA detection protocol / B. Dridi, M. Henry, A.E. Khechine [et al.] // PLoS One. – 2009. – Vol. 4 (9). – P.e7063.
33. *Schulze, J.* Yeasts in the gut: from commensals to infectious agents / J. Schulze, U. Sonnenborn // Dtsch. Arztebl. Int. – 2009. – Vol. 106 (51–52). – P.837–842.
34. Classification and quantification of bacteriophage taxa in human gut metagenomes / A.S. Waller, T. Yamada, D.M. Kristensen [et al.] // ISME J. – 2014. – Vol. 8 (7). – P.1391–1402.
35. *Ding, T.* Dynamics and associations of microbial community types across the human body / T. Ding, P.D. Schloss // Nature. – 2014. – Vol. 509 (7500). – P.357–360.
36. Temporal and technical variability of human gut metagenomes / A.Y. Voigt, P.I. Costea, J.R. Kultima [et al.] // Genome Biol. – 2015. – Vol. 16. – P.73.
37. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications / F. Bäckhed, C.M. Fraser, Y. Ringel [et al.] // Cell Host Microbe. – 2012. – Vol. 12 (5). – P.611–622.
38. Inter-individual differences in the gene content of human gut bacterial species / A. Zhu, S. Sunagawa, D.R. Mende [et al.] // Genome Biol. – 2015. – Vol. 16. – P.82.
39. Host-gut microbiota metabolic interactions / J.K. Nicholson, E. Holmes, J. Kinross [et al.] // Science. – 2012. – Vol. 336 (6086). – P.1262–1267.
40. Interactions and competition within the microbial community of the human colon: links between diet and health / H.J. Flint, S.H. Duncan, K.P. Scott [et al.] // Environ Microbiol. – 2007. – Vol. 9 (5). – P.1101–1111.
41. A core gut microbiome in obese and lean twins / P.J. Turnbaugh, M. Hamady, T. Yatsunenko [et al.] // Nature. – 2009. – Vol. 457 (7228). – P.480–484.

42. *Carmody, R.N.* Host-microbial interactions in t he metabolism of t herapeutic and die t-derived xenobiotics / R.N. Carmody, P.J. Turnbaugh // J. Clin. Invest. – 2014. – Vol. 124 (10). – P.4173–4181.
43. The interplay of the gut microbiome, bile acids, and volatile organic compounds / N.M. Sagar, I.A. Cree, J.A. Covington [et al.] // Gastroenterol. Res. Pract. – 2015. – Vol. 2015. – P.398585.
44. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease / A. Nishida, R. Inoue, O. Inatomi [et al.] // Clin. J. Gastroenterol. – 2018. – Vol. 11 (1). – P.1–10.
45. The central role of the gut microbiota in chronic inflammatory diseases / C.M. Ferreira, A.T. Vieira, M.A. Vinolo [et al.] // J. Immunol. Res. – 2014. – Vol. 2014. – P.689492.
46. Inflammatory bowel disease–associated changes in the gut: focus on Kazan patients / G. Lo Sasso, L. Khachatryan, A. Kondylis [et al.] // Inflammatory Bowel Diseases. –2021. – Vol. 27 (3). – P.418–433.
47. Маркеры дисбиоза у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона / Н.А. Данилова, С.Р. Абдулхаков, Т.В. Григорьева, М.И Маркелова [и др.] // Терапевтический архив. –2019. –Т. 91, № 4. – С.13–20.
48. Irritable bowel syndrome: a microbiome-gut-brain axis disorder? / P.J. Kennedy, J.F. Cryan, T.G. Dinan [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20 (39). – P.14105–14125.
49. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers / T. Wang, G. Cai, Y. Qiu [et al.] // ISME J. – 2012. – Vol. 6 (2). – P.320–329.
50. *Arrieta, M.C.* The intestinal microbiota and allergic asthma / M.C. Arrieta, B. Finlay // J. Infect. – 2014. – Vol. 69, suppl. 1. – P.S53–S55.
51. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age / H. Bisgaard, N. Li, K. Bonnelykke [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 128 (3). – P.646–652.
52. Prolonged antibiotic treatment induces a diabetogenic intestinal microbiome that accelerates diabetes in NOD mice / K. Brown, A. Godovannyi, C. Ma [et al.] // ISME J. – 2015. – Vol. 10 (2). – P.321–332.
53. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models / E.F. Murphy, P.D. Cotter, S. Healy [et al.] // Gut. – 2010. – Vol. 59. – P.1635–1642.
54. Composition and metabolism of fecal microbiota from normal and overweight children are differentially affected by melibiose, raffinose and raffinose-derived fructans / K. Adamberg, S. Adamberg, K. Ernits [et al.] // Anaerobe. – 2018. – Vol. 52. – P.100–110.
55. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome / P.J. Turnbaugh, F. Bäckhed, L. Fulton [et al.] // Cell host Microbe. – 2008. – Vol. 3 (4). – P.213–223.
56. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health / R.K. Singh, H.W. Chang, D. Yan [et al.] // J. Transl. Med. – 2017. – Vol. 15 (1). – P.73.
57. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects /A. Schwiertz, D. Taras, K. Schäfer [et al.] // Obesity. – 2010. – Vol. 18 (1). – P.190–195.
58. Molecular analysis of gut microbiota in obesity among Indian individuals / D.P. Patil, D.P. Dhotre, S.G. Chavan [et al.] // J. Biosci. – 2012. – Vol. 37 (4). – P.647–657.
59. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage / F. Bäckhed, H. Ding, T. Wang [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – Vol. 101 (44). – P.15718–15723.
60. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome / F.H. Karlsson, F. Fak, I. Nookaew [et al.] // Nat. Commun. – 2012. – Vol. 3. – P.1245.
61. Impact of Gut Microbiota and Microbiota-Related Metabolites on Hyperlipidemia / X. Jia, W. Xu, L. Zhang [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2021. – Vol. 11. – P.634780.
62. Associations of antibiotic use with risk of primary liver cancer in the Clinical Practice Research Datalink / B. Yang, K.W. Hagberg, J. Chen [et al.] // Br. J. Cancer. – 2016. – Vol. 115 (1). – P.85–89.
63. Role of microbiota in the autism spectrum disorders / D. Campion, P. Ponzo, C. Alessandria [et al.] // Minerva Gastroenterol Dietol. – 2018. – Vol. 64 (4). – P.333–350.
64. Gut Microbiota and Type 2 Diabetes Mellitus: Association, Mechanism, and Translational Applications / L. Zhang, J. Chu, W. Hao [et al.] // Mediators Inflamm. – 2021. – Vol. 17. – P.5110276.
65. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism / G. den Besten, K. van Eunen, A.K. Groen [et al.] // J. Lipid. Res. – 2013. – Vol. 54 (9). – P.2325–2340.
66. *Ардатская, М.Д.* Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.00.05 / М.Д. Ардатская; Учебно-научный центр медицинского центра управления делами Президента РФ. – Москва, 2003. – 45 с.
67. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция / М.Д. Ардатская, С.В. Бельмер, В.П. Добрица [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 5 (117). – С.13–50.
68. The microbiology of butyrate formation in the human colon / S.E. Pryde, S.H. Duncan, G.L. Hold [et al.] // FEMS Microbiol. Lett. – 2002. – Vol. 217 (2). – P.133–139.
69. *Louis, P.* Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine / P. Louis, H.J. Flint // FEMS Microbiol. Lett. – 2009. – Vol. 294 (1). – P.1–8.
70. Mechanisms of primary cancer prevention by butyrate and other products formed during gut flora-mediated fermentation of dietary fibre / D. Scharlau, A. Borowicki, N. Habermann [et al.] // Mutat. Res. – 2009. – Vol. 682 (1). – P.39–53.
71. *Dethlefsen, L.* Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation / L. Dethlefsen, D.A. Relman // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2011. – Vol. 108, suppl. 1. – P.4554–4561.
72. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing / L. Dethlefsen, S. Huse, M.L. Sogin [et al.] // PLoS Biol. – 2008. – Vol. 6 (11). – P.e280.
73. Chinese gut microbiota and its associations with staple food type, ethnicity, and urbanization / J. Lu, L. Zhang, Q. Zhai [et al.] // NPJ Biofilms Microbiomes. –2021. – Vol. 7 (1). –P.71. – DOI: 10.1038/s41522-021-00245-0. PMID:34489454; PMCID:MC8421333.
74. The human gut microbiome in health: establishment and resilience of microbiota over a lifetime / K. Greenhalgh, K.M. Meyer, K.M. Aagaard [et al.] // Environ Microbiol. – 2016. – Vol. 18 (7). – P.2103–2116.
75. The placenta harbors a unique microbiome / K. Aagaard, J. Ma, K.M. Antony [et al.] // Science Transl. Med. – 2014. – Vol. 6 (237). – P.237ra65.
76. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth / A.N. Ardissone, D.M. de la Cruz, A.G. Davis-Richardson [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 10 (9). – P.e90784.
77. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with

maternal eczema and respiratory problems in infants / M.J. Gosalbes, S. Llop, Y. Vallès [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2013. – Vol. 43 (2). – P.198–211.
78. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns / M.G. Dominguez-Bello, E.K. Costello, M. Contreras [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2010. – Vol. 107 (26). – P.11971–11975.
79. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics / S. Arboleya, B. Sánchez, C. Milani [et al.] // J. Pediatr. – 2015. – Vol. 166 (3). – P.538–544.
80. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy / J. Penders, C. Thijs, C. Vink [et al.] // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118 (2). – P.511–521.
81. Milk-and solid-feeding practices and daycare attendance are associated with differences in bacterial diversity, predominant communities, and metabolic and immune function of the infant gut microbiome / A.L. Thompson, A. Monteagudo-Mera, M.B. Cadenas [et al.] // Front Cell Infect. Microbiol. – 2015. – Vol. 5. – P.3.
82. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics / M. Fallani, D. Young, J. Scott [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2010. – Vol. 51 (1). – P.77–84.
83. Secretory antibodies in breast milk promote long-term intestinal homeostasis by regulating the gut microbiota and host gene expression / E.W. Rogier, A.L. Frantz, M.E. Bruno [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2014. – Vol. 111 (8). – P.3074–3079.
84. Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defences: homeostasis and immunopathology / H. Hardy, J. Harris, E. Lyon [et al.] // Nutrients. – 2013. – Vol. 5 (6). – P.1869–1912.
85. Amoxicillin treatment modifies the composition of Bifidobacterium species in infant intestinal microbiota / I. Mangin, A. Suau, M. Gotteland [et al.] // Anaerobe. – 2010. – Vol. 16 (4). – P.433–438.
86. Furry pets modulate gut microbiota composition in infants at risk for allergic disease / M. Nermes, A. Endo, J. Aarnio [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2015. – Vol. 136. – P.1688–1690.
87. Discordant temporal development of bacterial phyla and the emergence of core in the fecal microbiota of young children / J. Cheng, T. Ringel-Kulka, I. Heikamp-de Jong [et al.] // ISME J. – 2016. – Vol. 10 (4). – P.1002–1014.
88. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome / D.M. Saulnier, K. Riehle, T.A. Mistretta [et al.] // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 141 (5). – P.1782–1791.
89. Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome / E.B. Hollister, K. Riehle, R.A. Luna [et al.] // Microbiome. – 2015. – Vol. 3. – P.36.
90. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa / C. De Filippo, D. Cavalieri, M. Di Paola [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2010. – Vol. 107 (33). – P.14691–14696.
91. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers / S.L. Schnorr, M. Candela, S. Rampelli [et al.] // Nat. Commun. – 2014. – Vol. 5. – P.3654.
92. The gut microbiota of rural papua new guineans: composition, diversity patterns, and ecological processes / I. Martinez, J.C. Stegen, M.X. Maldonado-Gómez [et al.] // Cell Rep. – 2015. – Vol. 11 (4). – P.527–538.
93. Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study / S. Mueller, K. Saunier, C. Hanisch [et al.] // Env. Microbiol. – 2006. – Vol. 72 (2). – P.1027–1033.
94. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes / G.D. Wu, J. Chen, C. Hoffmann [et al.] // Science. – 2011. – Vol. 334 (6052). – P.105–108.
95. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome / F. De Filippis, N. Pellegrini, L. Vannini [et al.] // Gut. – 2016. – Vol. 65 (11). – P.1812–1821.
96. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota / C. Jernberg, S. Löfmark, C. Edlund [et al.] // ISME J. – 2007. – Vol. 1 (1). – P.56–66.
97. Shifts in the human gut microbiota structure caused by quadruple Helicobacter pylori eradication therapy / E.I. Olekhnovich, A.I. Manolov, A.E. Samoilov [et al.] // Frontiers in microbiology. –2019. – Vol. 10. – P.1902.
98. Изменения таксономического состава микробиоты кишечника под влиянием эрадикационной терапии Helicobacter pylori / Д.Д. Сафина, С.Р. Абдулхаков, М.И. Маркелова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 11 (159). – С.48–61.
99. Gut microbiome shotgun sequencing in assessment of microbial community changes associated with H. pylori eradication therapy / D. Khusnutdinova, T. Grigoryeva, S. Abdulkhakov [et al.] // BioNanoScience. –2016. – Vol. 6 (4). – P.585–587.
100. Development of the human infant intestinal microbiota / C. Palmer, E.M. Bik, D. DiGiulio [et al.] // PLoS Biol. – 2007. – Vol. 5 (7). – P.e177.
101. Эрадикационная терапия Helicobacter pylori и микробиота кишечника у пациентов с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Д.Д.Сафина, С.Р. Абдулхаков, М.И Маркелова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып.1. – С.46–53.
102. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly / M.J. Claesson, S. Cusack, O.O'Sullivan [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2011. – Vol. 108, suppl. 1. – P.4586–4591.
103. Antibiotic therapy in neonates and impact on gut microbiota and antibiotic resistance development: a systematic review / J.W. Fjalstad, E. Esaiassen, L.K. Juvet [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2017. – Vol. 73 (3). – P.569–580.
104. *Dethlefsen, L.* Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation / L. Dethlefsen, D.A. Relman // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2011. – Vol. 108, suppl. 1. – P.4554–4561.
105. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences / L.M. Cox, S. Yamanishi, J. Sohn [et al.] // Cell. – 2014. – Vol. 158 (4). – P.705–721.
106. The varying effects of antibiotics on gut microbiota / L. Yang, O. Bajinka, P.O. Jarju [et al.] // AMB Express. – 2021. – Vol. 11 (1). – P.116.
107. Metabolic and metagenomic outcomes from early-life pulsed antibiotic treatment / Y.R. Nobel, L.M. Cox, F.F. Kirigin [et al.] // Nat. Commun. – 2015. – Vol. 6. – P.7486.
108. *Cardetti, M.* Uso (y abuso) de antibióticos en la medicina perinatal [Use (and abuse) of antibiotics in perinatal medicine) / M. Cardetti, S. Rodríguez, A. Sola // Ann. Pediatr. (Engl. Ed.). – 2020. – Vol. 93 (3). – P.207.
109. Antibiotic abuse induced histopathological and neurobehavioral disorders in mice / A.M.N. Helaly, Y.A. El-Attar, M. Khalil [et al.] // Curr. Drug. Saf. – 2019. – Vol. 14 (3). – P.199–208.
110. The fire within: microbes inflame tumors / N. Gagliani, B. Hu, S. Huber [et al.] // Cell. – 2014. – Vol. 157 (4). – P.776–783.

111. The Human Gut Microbiome as a Transporter of Antibiotic Resistance Genes between Continents / J. Bengtsson-Palme, M. Angelin, M. Huss [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2015. – Vol. 59 (10). – P.6551–6560.
112. Antibiotic resistance-the need for global solutions / R. Laxminarayan, A. Duse, C. Wattal [et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2013. – Vol. 13 (12). – P.1057–1098.
113. *Wright, G.D.* The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity / G.D. Wright // Nat. Rev. Microbiol. – 2007. – Vol. 5 (3). – P.175–186.
114. Antibiotic resistome in a large-scale healthy human gut microbiota deciphered by metagenomic and network analyses / J. Feng, B. Li, X. Jiang [et al.] // Environ Microbiol. – 2018. – Vol. 20 (1). – P.355–368.
115. Metagenome-wide analysis of antibiotic resistance genes in a large cohort of human gut microbiota / Y. Hu, X. Yang, J. Qin [et al.] // Nat. Commun. – 2013. – Vol. 4. – P.2151.
116. The microbiome of uncontacted Amerindians / J.C. Clemente, E.C. Pehrsson, M.J. Blaser [et al.] // Sci. Adv. – 2015. – Vol. 1 (3). – P.e1500183.
117. Bacterial phylogeny structures soil resistomes across habitats / K.J. Forsberg, S. Patel, M.K. Gibson [et al.] // Nature. – 2014. – Vol. 509 (7502). – P.612–616.
118. *Ильина, Е.Н.* Резистом микробиоты кишечника как источник формирования лекарственной устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний человека / Е.Н. Ильина, Е.И. Олехнович, А.В. Павленко // Патогенез. – 2017. – Т. 15, № 3. – С.20–32.
119. Antibiotic resistance in China – a major future challenge / A. Heddini, O. Cars, S. Qiang [et al.] // Lancet. – 2009. – Vol. 373 (9657). – P.30.
120. Antibiotic resistance as a global threat: evidence from China, Kuwait and the United States / R. Zhang, K. Eggleston, V. Rotimi [et al.] // Global Health. – 2006. – Vol. 2 (1). – P.6.
121. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome / K. Bhullar, N. Waglechner, A. Pawlowski [et al.] // PloS One. – 2012. – Vol. 7 (4). – P.e34953.
122. Interconnected microbiomes and resistomes in low-income human habitats / E.C. Pehrsson, P. Tsukayama, S. Patel [et al.] // Nature. – 2016. – Vol. 533 (7602). – P.212–216.
123. *Sommer, M.O.* Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora / M.O. Sommer, G. Dantas, G.M. Church // Science. – 2009. – Vol. 325 (5944). – P.1128–1131.
124. *Rolain J.M.* Food and human gut as reservoirs of transferable antibiotic resistance encoding genes / J.M. Rolain // Front. Microbiol. – 2013. – Vol. 24 (4). – P.173.
125. *Van Schaik, W.* The human gut resistome / W. van Schaik // Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci. – 2015. – Vol. 370 (1670). – P.20140087.

REFERENCES

1. Nelson KE. Metagenomics of the Human Body. New York: Springer, 2011; 351 p.
2. Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M, et al. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. Biologics. 2011; 5: 71-86.
3. Turner PV. The role of the gut microbiota on animal model reproducibility. Animal models and experimental medicine. 2018; 1 (2): 109-115.
4. Beam A, Clinger E, Hao L. Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota. Nutrients. 2021; 13 (8): 2795.
5. Qin J, Li R, Raes J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature. 2010; 464 (7285): 59-65.
6. Huttenhower C, Gevers D, Knigh R. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Human Microbiome Project Consortium. Nature. 2012; 486 (7402): 207-214.
7. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, et al. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. Cell. 2012; 148 (6): 1258-1270.
8. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, et al. Gut microbiota in health and disease. Physiol Rev. 2010; 90 (3): 859-904.
9. Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. Biologics. 2011; 5:71-86.
10. Hooper LV, Bry L, Falk P G, et al. Host–microbial symbiosis in the mammalian intestine: exploring an internal ecosystem. Bioessays. 1988; 20 (4): 336-343.
11. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. Gastroenterology. 2009; 136 (1):65-80.
12. Guinane CM, Cotter PD, Guinane CM. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. Therap Adv Gastroenterol. 2013; 6 (4): 295-308.
13. Marchesi J, Shanahan F. The normal intestinal microbiota. Curr Opin Infect Dis. 2007; 20 (5): 508-513.
14. Poluektova YeA, Lyashenko OS, Shifrin OS, et al. Sovremennye metody izucheniya mikroflory zheludochno-kishechnogo trakta cheloveka [Modern methods of studying of human gastro-intestinal microflora]. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2014; 24 (2): 85-91.
15. McCartney AL. Application of molecular biological methods for studying probiotics and the gut flora. Br J Nutr. 2002; 88 (Suppl 1): 29-37.
16. Yang S, Rothman RE. PCR-based diagnostics for infectious diseases: uses, limitations, and future applications in acute-care settings. Lancet Infect. Dis. 2004; 4 (6): 337-348.
17. Blaut M, Collins MD, Welling GW, et al. Molecular biological methods for studying the gut microbiota: The EU human gut flora project. Br J Nutr. 2002; 87 (Suppl 2): 203-211.
18. Morgan XC, Huttenhower C. Chapter 12: Human Microbiome Analysis. PLoS Comput Biol. 2012; 8 (12): e1002808.
19. Rosselli R, Romoli O,Vitulo N, et al. Direct 16S rRNA-seq from bacterial communities: a PCR-independent approach to simultaneously assess microbial diversity and functional activity potential of each taxon. Sci Rep. 2016; 6: 32165.
20. Sharpton TJ. An introduction to the analysis of shotgun metagenomic data. Front Plant Sci. 2014; 5: 209.
21. Arumugam M, Raes J, Pelleter E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011; 473 (7346): 174-180.
22. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. Science. 2005; 308 (5728): 1635-1638.
23. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. Science. 2005; 307 (5717): 1915-1920.
24. Ley R.E, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature. 2006; 444 (7122): 1022-1023.
25. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahoeald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 2006; 444 (7122): 1027-1031.

26. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. Microorganisms. 2019; 7 (1): 14.
27. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. Cell. 2006; 124: 837-848.
28. Liu J, Wang H, Yang H, et al. Composition-based classification of short metagenomic sequences elucidates the landscapes of taxonomic and functional enrichment of microorganisms. Nucleic Acids Res. 2013; 41 (1): e3.
29. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. Nature. 2012; 486 (7402): 222-227.
30. Sitkin SI, Tkachenko EI, Vakhitov TY. Metabolicheskij disbioz kishechnika i ego biomarkery [Metabolic dysbiosis of the gut microbiota and its biomarkers]. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2015; 124 (12): 6–29.
31. Correa P. Helicobacter pylori and gastric cancer: state of the art. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1996; 5 (6): 477-481.
32. Dridi B, Henry M, Khechine AE, et al. High prevalence of Methanobrevibacter smithii and Methanosphaera stadtmanae detected in the human gut using an improved DNA detection protocol. PLoS One. 2009; 4 (9): e7063.
33. Schulze J, Sonnenborn U. Yeasts in the gut: from commensals to infectious agents. Dtsch Arztebl Int. 2009; 106 (51–52): 837-842.
34. Waller AS, Yamada T, Kristensen DM, et al. Classification and quantification of bacteriophage taxa in human gut metagenomes. ISME J. 2014; 8 (7): 1391-1402.
35. Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. Nature. 2014; 509 (7500): 357-360.
36. Voigt AY, Costea PI, Kultima JR, et al. Temporal and technical variability of human gut metagenomes. Genome Biol. 2015; 16: 73.
37. Bäckhed F, Fraser CM, Ringel Y, et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. Cell Host Microbe. 2012; 12 (5): 611-622.
38. Zhu A, Sunagawa S, Mende DR, et al. Inter-individual differences in the gene content of human gut bacterial species. Genome Biol. 2015; 16: 82.
39. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. Science. 2012; 336 (6086): 1262-1267.
40. Flint HJ, Duncan SH, Scott KP, et al. Interactions and competition within the microbial community of the human colon: links between diet and health. Environ Microbiol. 2007; 9 (5): 1101-1111.
41. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. Nature. 2009; 457 (7228): 480-484.
42. Carmody RN, Turnbaugh PJ. Host-microbial interactions in t he metabolism of t herapeutic and die t-derived xenobiotics. J Clin Invest. 2014; 124 (10): 4173-4181.
43. Sagar NM, Cree IA, Covington JA, et al. The interplay of the gut microbiome, bile acids, and volatile organic compounds. Gastroenterol Res Pract. 2015; 2015: 398585.
44. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Clin J Gastroenterol. 2018; 11 (1): 1-10.
45. Ferreira CM, Vieira AT, Vinolo MA, et al. The central role of the gut microbiota in chronic inflammatory diseases. J Immunol Res. 2014; 2014: 689492.
46. Lo Sasso G, Khachatryan L, Kondylis A, et al. Inflammatory bowel disease–associated changes in the gut: focus on Kazan patients. Inflammatory Bowel Diseases. 2021; 27 (3): 418-433.
47. Danilova NA, Abdulkhakov SR, Grigoryeva TV, et al. Markery disbioza u pacientov s yazvennym kolitom i bolezn'yu Krona [Markers of dysbiosis in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease]. Terapevticheskij arhiv [Therapeutic Archive]. 2019; 91 (4): 13–20.
48. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, et al. Irritable bowel syndrome: a microbiome-gut-brain axis disorder? World J Gastroenterol. 2014; 20 (39): 14105-14125.
49. Wang T, Cai G, Qiu Y, et al. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. ISME J. 2012; 6 (2): 320-329.
50. Arrieta MC, Finlay B. The intestinal microbiota and allergic asthma. J Infect. 2014; 69 (Suppl 1): 53-55.
51. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. J Allergy Clin Immunol. 2011; 128 (3): 646-652.
52. Brown K, Godovannyi A, Ma C, et al. Prolonged antibiotic treatment induces a diabetogenic intestinal microbiome that accelerates diabetes in NOD mice. ISME J. 2015; 10 (2): 321-332.
53. Murphy EF, Cotter PD, Healy S, et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models. Gut. 2010; 59: 1635-1642.
54. Adamberg K, Adamberg S, Ernits K, et al. Composition and metabolism of fecal microbiota from normal and overweight children are differentially affected by melibiose, raffinose and raffinose-derived fructans. Anaerobe. 2018; 52: 100-110.
55. Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, et al. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. Cell host Microbe. 2008; 3 (4): 213-223.
56. Singh RK, Chang HW, Yan D, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. J Transl Med. 2017; 15 (1): 73.
57. Schwiertz A, Taras D, Schäfer K, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. Obesity. 2010; 18 (1): 190-195.
58. Patil DP, Dhotre DP, Chavan SG, et al. Molecular analysis of gut microbiota in obesity among Indian individuals. J Biosci. 2012; 37 (4): 647-657.
59. Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004; 101 (44): 15718-15723.
60. Karlsson FH, Fak F, Nookaew I, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. Nat Commun. 2012; 3: 1245.
61. Jia X, Xu W, Zhang L, et al. Impact of Gut Microbiota and Microbiota-Related Metabolites on Hyperlipidemia. Front Cell Infect Microbiol. 2021; 11: 634780.
62. Yang B, Hagberg KW, Chen J, et al. Associations of antibiotic use with risk of primary liver cancer in the Clinical Practice Research Datalink. Br J Cancer. 2016; 115 (1): 85-89.
63. Campion D, Ponzo P, Alessandria C, et al. Role of microbiota in the autism spectrum disorders. Minerva Gastroenterol Dietol. 2018; 64 (4): 333-350.
64. Zhang L, Chu J, Hao W, et al. Gut Microbiota and Type 2 Diabetes Mellitus: Association, Mechanism, and Translational Applications. Mediators Inflamm. 2021; 17: 5110276.
65. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. J Lipid Res. 2013; 54 (9): 2325-2340.

66. Ardatskaya MD. Klinicheskoe znachenie korotkocepochechnyh zhirnyh kislot pri patologii zheludochno-kishechnogo trakta [Clinical significance of short-chain fatty acids in gastrointestinal tract pathology]. Moskva [Moscow]. 2003; 48 p.
67. Ardatskaya MD, Belmer SV, Dobritsa VP, et al. Disbioz (disbakterioz) kishechnika: sovremennoe sostoyanie problemy, kompleksnaya diagnostika i lechebnaya korrekciya [Colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction]. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2015; 117: 13-50.
68. Pryde SE, Duncan SH, Hold GL, et al. The microbiology of butyrate formation in the human colon. FEMS Microbiol Lett. 2002; 217 (2): 133-139.
69. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. FEMS Microbiol Lett. 2009; 294 (1): 1-8.
70. Scharlau D, Borowicki A, Habermann N, et al. Mechanisms of primary cancer prevention by butyrate and other products formed during gut flora-mediated fermentation of dietary fibre. Mutat Res. 2009; 682 (1): 39-53.
71. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108 (Suppl 1): 4554-4561.
72. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, et al. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. PLoS Biol. 2008; 6 (11): e280.
73. Lu J, Zhang L, Zhai Q, et al. Chinese gut microbiota and its associations with staple food type, ethnicity, and urbanization. NPJ Biofilms Microbiomes. 2021; 7 (1): 71.
74. Greenhalgh K, Meyer KM, Aagaard KM, et al. The human gut microbiome in health: establishment and resilience of microbiota over a lifetime. Environ Microbiol. 2016; 18 (7): 2103-2116.
75. Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. Science Transl Med. 2014; 6 (237): 237ra65.
76. Ardissone AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG, et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. PLoS One. 2014; 10 (9): e90784.
77. Gosalbes MJ, Llop S, Vallès Y, et al. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. Clin Exp Allergy. 2013; 43 (2): 198-211.
78. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107 (26): 11971-11975.
79. Arboleya S, Sánchez B, Milani C, et al. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. J Pediatr. 2015; 166 (3): 538-544.
80. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics. 2006; 118 (2): 511-521.
81. Thompson AL, Monteagudo-Mera A, Cadenas MB, et al. Milk-and solid-feeding practices and daycare attendance are associated with differences in bacterial diversity, predominant communities, and metabolic and immune function of the infant gut microbiome. Front Cell Infect Microbiol. 2015; 5: 3.
82. Fallani M, Young D, Scott J, et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010; 51 (1): 77-84.
83. Rogier EW, Frantz AL, Bruno ME, et al. Secretory antibodies in breast milk promote long-term intestinal homeostasis by regulating the gut microbiota and host gene expression. Proc Natl Acad Sci USA. 2014; 111 (8): 3074-3079.
84. Hardy H, Harris J, Lyon E, et al. Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defences: homeostasis and immunopathology. Nutrients. 2013; 5 (6): 1869-1912.
85. Mangin I, Suau A, Gotteland M, et al. Amoxicillin treatment modifies the composition of Bifidobacterium species in infant intestinal microbiota. Anaerobe. 2010; 16 (4): 433-438.
86. Nermes M, Endo A, Aarnio J, et al. Furry pets modulate gut microbiota composition in infants at risk for allergic disease. J Allergy Clin Immunol. 2015; 136: 1688-1690.
87. Cheng J, Ringel-Kulka T, Heikamp-de Jong I, et al. Discordant temporal development of bacterial phyla and the emergence of core in the fecal microbiota of young children. ISME J. 2016; 10 (4): 1002-1014.
88. Saulnier DM, Riehle K, Mistretta TA, et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2011; 141 (5): 1782-1791.
89. Hollister EB, Riehle K, Luna RA, et al. Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome. Microbiome. 2015; 3: 36.
90. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, 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 USA. 2010; 107 (33): 14691-14696.
91. Schnorr SL, Candela M, Rampelli S, et al. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. Nat Commun. 2014; 5: 3654.
92. Martinez I, Stegen JC, Maldonado-Gómez MX, et al. The gut microbiota of rural papua new guineans: composition, diversity patterns, and ecological processes. Cell Rep. 2015; 11 (4): 527-538.
93. Mueller S, Saunier K, Hanisch C, et al. Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study. Env Microbiol. 2006; 72 (2): 1027-1033.
94. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. Science. 2011; 334 (6052): 105-108.
95. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. Gut. 2016; 65 (11): 1812-1821.
96. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, et al. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. ISME J. 2007; 1 (1): 56-66.
97. Olekhnovich EI, Manolov AI, Samoilov AE, et al. Shifts in the human gut microbiota structure caused by quadruple Helicobacter pylori eradication therapy. Frontiers in microbiology. 2019; 10:1902.
98. Safina DD, Abdulkhakov SR, Markelova MI, et al. Izmeneniya taksonomicheskogo sostava mikrobioty kishechnika pod vliyaniem eradikacionnoj terapii Helicobacter pylori [Changes in the taxonomic composition of the intestinal microbiota under the influence of Helicobacter pylori eradication therapy]. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2018; 11 (159): 48-61.
99. Khusnutdinova D, Grigoryeva T, Abdulkhakov S, et al. Gut microbiome shotgun sequencing in assessment of microbial community changes associated with Helicobacter

pylori eradication therapy. BioNanoScience. 2016; 6 (4): 585-587.
100. Palmer C, Bik EM, DiGiulio D, et al. Development of the human infant intestinal microbiota. PLoS Biol. 2007; 5 (7): e177.
101. Safina DD, Abdulhakov SR, Markelova MI, et al. Eradikacionnaya terapiya Helicobacter pylori i mikrobiota kishechnika u pacientov s zabolevaniyami verhnih otdelov zheludochno-kishechnogo trakta [Helicobacter pylori eradication therapy and gut microbiota composition in patients with various diseases of upper gastrointestinal tract]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2020; 13 (1): 46-53.
102. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011; 108 (Suppl 1): 4586-4591.
103. Fjalstad JW, Esaiassen E, Juvet LK, et al. Antibiotic therapy in neonates and impact on gut microbiota and antibiotic resistance development: a systematic review. J Antimicrob Chemother. 2017; 73 (3): 569-580.
104. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108, (Suppl 1): 4554-4561.
105. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. Cell. 2014; 158 (4): 705-721.
106. Yang L, Bajinka O, Jarju PO, et al. The varying effects of antibiotics on gut microbiota. AMB Express. 2021; 11 (1): 116.
107. Nobel YR, Cox LM, Kirigin FF, et al. Metabolic and metagenomic outcomes from early-life pulsed antibiotic treatment. Nat Commun. 2015; 6: 7486.
108. Cardetti M, Rodríguez S, Sola A. Uso (y abuso) de antibióticos en la medicina perinatal [Use (and abuse) of antibiotics in perinatal medicine). An Pediatr (Engl Ed). 2020; 93 (3): 207.
109. Helaly AMN, El-Attar YA, Khalil M, et al. Antibiotic abuse induced histopathological and neurobehavioral disorders in mice. Curr Drug Saf. 2019; 14 (3): 199–208.
110. Gagliani N, Hu B, Huber S, et al. The fire within: microbes inflame tumors. Cell. 2014; 157 (4): 776-783.
111. Bengtsson-Palme J, Angelin M, Huss M, et al. The Human Gut Microbiome as a Transporter of Antibiotic Resistance Genes between Continents. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2015; 59 (10): 6551-6560.
112. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. Lancet Infect Dis. 2013; 13 (12): 1057-1098.
113. Wright GD. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. Nat Rev Microbiol. 2007; 5 (3): 175-186.
114. Feng J, Li B, Jiang X, et al. Antibiotic resistome in a large-scale healthy human gut microbiota deciphered by metagenomic and network analyses. Environ Microbiol. 2018; 20 (1): 355-368.
115. Hu Y, Yang X, Qin J, et al. Metagenome-wide analysis of antibiotic resistance genes in a large cohort of human gut microbiota. Nat Commun. 2013; 4: 2151.
116. Clemente JC, Pehrsson EC, Blaser MJ, et al. The microbiome of uncontacted Amerindians. Sci Adv. 2015; 1 (3): e1500183.
117. Forsberg KJ, Patel S, Gibson MK, et al. Bacterial phylogeny structures soil resistomes across habitats. Nature. 2014; 509 (7502): 612-616.
118. Ilyina EN, Olekhnovich EI, Pavlenko AV. Rezistom mikrobioty kishechnika kak istochnik formirovaniya lekarstvennoj ustojchivosti vozbuditelej infekcionnyh zabolevanij cheloveka [The gut microbiota resistome provides development of drug resistance in causative agents of human infectious diseases]. Patogenez [Pathogenesis]. 2017; 15 (3): 20-32.
119. Heddini A, Cars O, Qiang S, et al. Antibiotic resistance in China a major future challenge. Lancet. 2009; 373 (9657): 30.
120. Zhang R, Eggleston K, Rotimi V, et al. Antibiotic resistance as a global threat: evidence from China, Kuwait and the United States. Global Health. 2006; 2 (1): 6.
121. Bhullar K, Waglechner N, Pawlowski A, et al. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. PloS One. 2012; 7 (4): e34953.
122. Pehrsson EC, Tsukayama P, Patel S, et al. Interconnected microbiomes and resistomes in low-income human habitats. Nature. 2016; 533 (7602): 212-216.
123. Sommer MO, Dantas G, Church GM. Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora. Science. 2009; 325 (5944): 1128-1131.
124. Rolain J. M. Food and human gut as reservoirs of transferable antibiotic resistance encoding genes. Front. Microbiol. 2013; 24 (4): 173.
125. Van Schaik W. The human gut resistome. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2015; 370 (1670): 20140087.