

Маев И.В., Лямина С.В.

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Микробиота кишечника вносит неоспоримый вклад в функционирование многочисленных систем организма, включая высшую нервную деятельность и поведенческие реакции, в значительной части предопределяет активность иммунной системы. К настоящему времени накоплен большой объем знаний о значимости состава, разнообразия и функциональных свойств микробиоты кишечника как для поддержания состояния здоровья человека, так и для формирования целого ряда заболеваний. Изменения в организме человека неизбежно сопровождаются изменениями видового состава, разнообразия микробиоты. Установлены определенные закономерности изменения микробиома кишечника человека в течение жизни, а также изменения его функциональной активности под влиянием внешних факторов, пищевых пристрастий. Обзор, выполненный по результатам поиска в базах данных и электронных библиотеках PubMed (MEDLINE), Embase, Cochrane Library, Google Scholar, eLibrary в период с 2012 по 2023 г., посвящен анализу микробиоты кишечника как маркера и предиктора хронических социально значимых неинфекционных заболеваний, а также неотъемлемого компонента достижения здоровья в условиях персонализированного подхода современных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: микробиота кишечника, влияние внешних факторов.

Для цитирования: Маев И.В., Лямина С.В. Кишечная микробиота: новые возможности диагностики и лечения. *Клиническая медицина*. 2024;102(4):297–308. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-297-308>

Для корреспонденции: Лямина Светлана Владимировна — e-mail: svlvs@mail.ru

Igor V. Maev, Svetlana V. Lyamina

GUT MICROBIOME: NEW DIAGNOSTIC AND TREATMENT OPTIONS

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia

The gut microbiome is of undeniable contribution to the functioning of numerous human organ systems, including higher nervous activity and behavioral reactions, and largely determines the activity of the immune system. To date, a large amount of knowledge has been accumulated about the importance of the composition, diversity and functional properties of the gut microbiota both for maintaining the human body in a state of health and for the development of pathology. Changes in the human organism are inevitably accompanied by changes in species composition and microbiome diversity. Certain patterns of changes in the human gut microbiome throughout life, as well as changes in its functional activity under the influence of external factors and food preferences. This research is based on search results in databases and electronic libraries PubMed (MEDLINE), Embase, Cochrane Library, Google Scholar, eLibrary in the period from 2012 to 2023. The review is devoted to the analysis of gut microbiome as a marker and predictor of chronic socially significant non-communicable diseases, as well as an integral component of health gain in the context of a personalized approach of modern therapeutic strategies.

Key words: gut microbiome; influence of external factors.

For citation: Maev I.V., Lyamina S.V. Gut microbiome: new diagnostic and treatment options. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(4):297–308. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-297-308>

For correspondence: Svetlana V. Lyamina — e-mail: svlvs@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 20.11.2023
Accepted 19.12.2023

В последние десятилетия все большее число исследований и клинических наблюдений рассматривают вопросы развития заболеваний, прежде всего хронических, и аспектов поддержания здоровья человека с учетом влияния микробиома. Значительный технический, практический и концептуальный прогресс исследований последних лет сместил фокус работ с простого описания состава и разнообразия микробиома, выявления корреляций между его составом и фенотипами человека в сторону прецизионных подходов для функционального понимания значимости микробиома, расшифровки механизмов его действия и изучения его совместной эволюции с организмом человека [1–3]. Сам человек сегодня

все чаще рассматривается как сложная многокомпонентная экосистема, значимую роль в которой играет совокупность бактерий, вирусов, архей и одноклеточных эукариотов, населяющих организм [4, 5]. Их численность, как предполагается, может превосходить количество эукариотических клеток организма человека, однако наиболее вероятным сегодня считают соотношение 1:1 [6]. Независимо от количества генов внутри отдельных микробных клеток, микробиом (весь геном микробиоты) охватывает более 1000 видов микробов. Самая большая фракция микробиоты обнаруживается в толстой кишке и вместе с меньшей фракцией, находящейся в желудке и тонкой кишке, сегодня описана как кишечная микро-

биота (КМ) [7]. Микробиота кишечника человека несет примерно в 150 раз больше генов по сравнению со всем геномом человека и, что общепризнано, дополняет его по таким функциональным компонентам, как улучшение пищеварения или защита от патогенной инвазии [8].

Настоящий обзор посвящен анализу микробиоты кишечника как маркера и предиктора хронических социально значимых неинфекционных заболеваний, а также неотъемлемого компонента достижения здоровья в условиях персонализированного подхода современных терапевтических стратегий.

Методология поиска источников

Для определения источников литературы, содержащих исследования, в которых микробиота кишечника рассматривается с позиций прецизионных диагностических подходов в контексте развития заболеваний различных органов и систем, а также достижения и сохранения здоровья был проведен поиск в базах данных и электронных библиотеках PubMed (MEDLINE), Embase, Cochrane Library, Google Scholar, eLibrary за период с 2012 по 2023 г. Поиск релевантных работ производили, используя следующие ключевые слова: «микробиом», «микробиота кишечника», «биомаркер», «предиктор», «метагеном», «метаболизм», «дисбиоз», «эубиоз», «заболевание», «метаболические нарушения», «сердечно-сосудистые заболевания», «аутоиммунные заболевания», «здоровье», «коррекция микробиома», «microbiome», «gut microbiome», «biomarker», «predictor», «metagenome», «metabolome», «dysbiosis», «eubiosis», «disease», «metabolic disorders», «cardiovascular diseases», «autoimmune diseases», «health», «microbiome correction». В результате поиска по ключевым словам всего обнаружено 4715 публикаций, окончательно в обзор включены 110 из них, предпочтение отдано исследованиям, метаанализам, систематическим обзорам, в которых кишечная микробиота рассматривалась с позиций прецизионной и персонализированной медицины.

Современное состояние вопроса

Микробиота кишечника сегодня полноправно рассматривается как значимый медиатор гомеостаза организма: влияние на различные физиологические процессы, такие как системный метаболизм, барьерный гомеостаз, развитие и особенности течения воспалительных реакций, кроветворение, достигаются посредством как локального воздействия в кишечнике, так и за счет внекишечных эффектов. Учитывая разнонаправленные и коммуникационные связи или оси кишечной микробиоты с другими органами через нервные, эндокринные, гуморальные, иммунологические и метаболические пути, ее оправданно можно классифицировать как один из «жизненно важных органов». Любые изменения в микробном сообществе не только сопровождаются симптомами со стороны кишечника, но также позволяют говорить о дистантных эффектах микробиоты, несмотря на то что ряд фактических механизмов взаимодействия между КМ и органами человека еще находится в стадии изучения и конкретизации [9].

Многочисленные научные исследования подтверждают тот факт, что микробиота кишечника представляет собой динамическую систему, состояние которой сегодня можно рассматривать как значимый маркер, а в ряде случаев и предиктор определенных состояний организма человека [10, 11]. Роль и значение кишечной микробиоты в предопределении активности клеток иммунной системы, развитии процессов воспаления, связи с возраст-зависимыми изменениями, функционировании многих других систем организма, включая высшую нервную деятельность и поведенческие реакции, в последние годы изучается достаточно активно. За последнее десятилетие количество исследований в области микробиома человека заметно увеличилось, и крупные популяционные исследования, такие как проект консорциума по изучению микробиома человека (Human Microbiome Project Consortium, 2012), проект изучения метагенома кишечного тракта человека (проект MetaHIT, 2010), реализованный в США проект по изучению кишечника (the American Gut Project, 2018), проект MetaCardis (метагеномика в кардиометаболических заболеваниях, 2012–2018), Horizon (2020), проект по изучению кишечного микробиома городского и сельского населения Российской Федерации (2013), существенно увеличили объем имеющихся данных о составе и функциях микробиома человека. Проведенные исследования позволяют изучить наличие ассоциаций между организмом человека и микробиомом, их связи с развитием и прогрессированием различных заболеваний [12, 13]. Так, изменение общей численности микробиоты кишечника или соотношения между различными видами и/или семействами ассоциированы с наличием различных функциональных состояний человека (рис. 1) [14], в том числе с неинфекционными хроническими заболеваниями, такими как метаболические нарушения и ожирение [15], заболевания сердечно-сосудистой системы, атеросклероз [16], сахарный диабет (СД) 2-го типа [15, 17], аутоиммунные заболевания [18], возраст-ассоциированные состояния (остеопороз и саркопения) [19], нейродегенеративные заболевания [20, 21] — болезнь Паркинсона [22] и болезнь Альцгеймера [23], а также онкологические заболевания [24]. Анализ особенностей развития указанных состояний позволяет оценить, что все они характеризуются неспецифическим хроническим воспалением [25], в большинстве случаев сочетающимся с повышенным уровнем маркеров окислительного стресса [26].

Однако говоря о КМ как динамической системе, очевиден факт изменения ее состава и функциональной активности под влиянием как немодифицируемых факторов, например возраста [28–30], так и факторов экспозомы, включая диету, образ жизни человека, факторы окружающей среды [31]. В связи с этим вопросы патогенетически и клинически обоснованных подходов к коррекции микробиоты кишечника активно обсуждаются как с позиций накопленных данных, так и с учетом современной концепции прецизионной диагностики и персонализированной медицины.

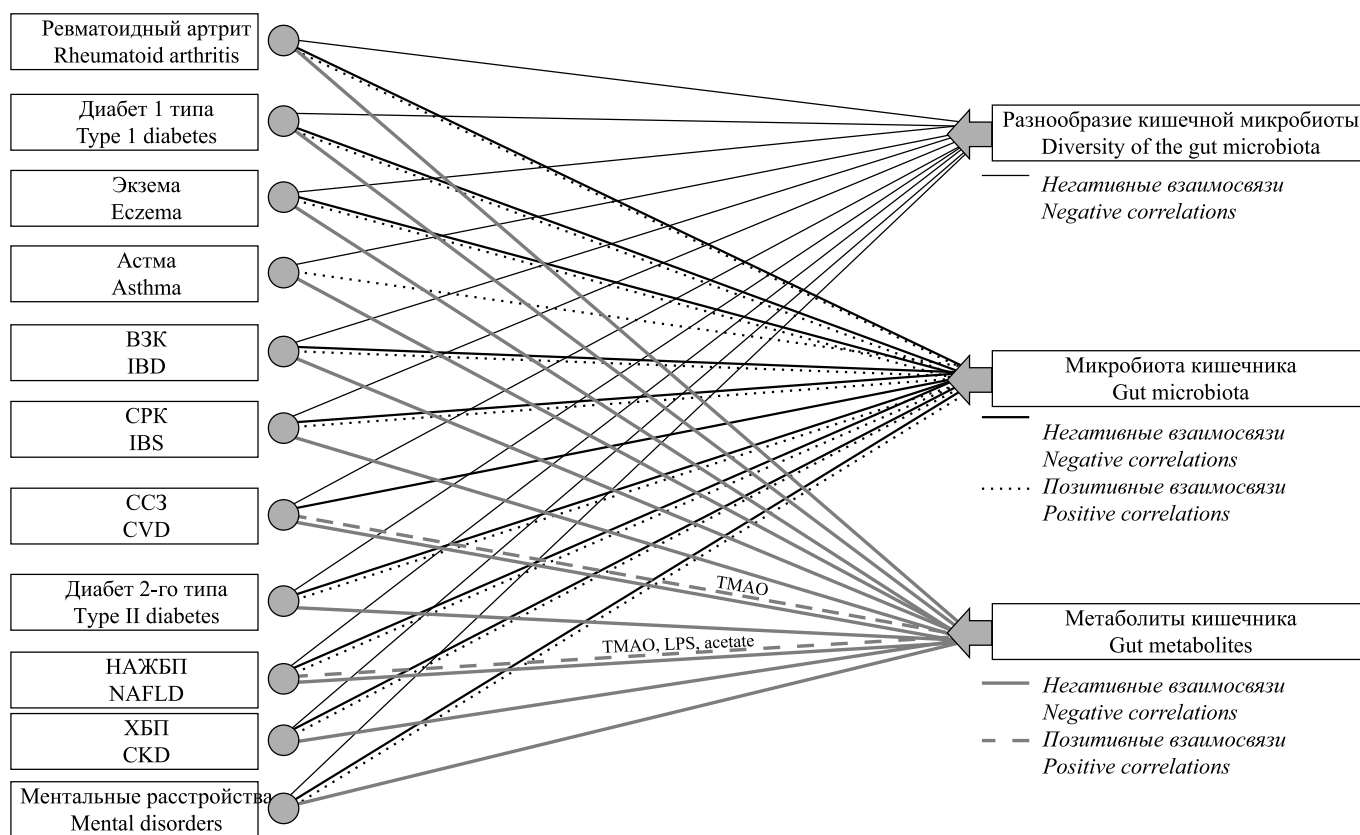


Рис. 1. Схематическое изображение связи состава кишечного микробиома и кишечных метаболитов с хроническими заболеваниями (адаптировано с дополнениями [27]).

Сплошные линии представляют отрицательные ассоциации, а пунктирные линии представляют положительные ассоциации фенотипа заболевания с кишечными микробами и метаболитами. LPS — липополисахарид; acetate — ацетат; TMAO — триметиламин-N-оксид; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; CPK — синдром раздраженного кишечника; CC3 — сердечно-сосудистые заболевания, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ХБП — хроническая болезнь почек

Fig. 1. Schematic representation of the correlations between the composition of the gut microbiome and gut metabolites with chronic diseases (adapted with additions [27]).

Solid lines represent negative associations, and dashed lines represent positive associations of disease phenotype with gut microbes and metabolites. LPS — lipopolysaccharide; TMAO — trimethylamine-N-oxide; IBD — inflammatory bowel diseases; IBS — irritable bowel syndrome; CVD — cardiovascular disease; NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease

Значимость эубиоза кишечного микробиома

К настоящему времени накоплен ряд данных комплексных клинических исследований КМ и патофизиологической значимости поддержания ее баланса, т.е. эубиоза. Подтверждена эффективность достижения эубиоза КМ в терапевтических стратегиях различных заболеваний, тогда как изменение баланса КМ, например, вследствие массивной антибиотикотерапии, ассоциировано с развитием системных воспалительных заболеваний [32].

В ряде популяционных исследований выявлена значимость состава КМ для поддержания здоровья человека, а также сформировано понимание отдельных факторов, влияющих на состав микробиоты, таких как диетические предпочтения, возраст, географическое положение и уровень урбанизации, системные нарушения, применение токсических веществ [4, 13, 33]. Такие типы, как *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia*, вносят доказанный вклад в формирование значительных резидентных популяций бактерий

в микробиоме кишечника [34]. У здоровых лиц тесные ассоциации КМ с организмом человека в значительной степени контролируют метаболизм питательных веществ, создают дополнительные условия защиты от патогенов и реализуют часть сигналов клеткам системы иммунитета (рис. 2, см. 2-ю стр. обложки) [35].

Поддержание баланса между организмом человека и микробиотой кишечника необходимо для устойчивого состояния здоровья человека, тогда как нарушение этого соотношения ассоциировано с различными заболеваниями, в том числе метаболическими, сердечно-сосудистыми, заболеваниями желудочно-кишечного тракта [37–39].

Кишечная микробиота в регуляции метаболомного профиля

В регуляции метаболических нарушений особое значение в настоящее время отводят именно микробиоте кишечника. Многие метаболиты образуются КМ либо *de novo*, либо путем биотрансформации эндогенных и экзо-

генных субстратов, таких как пищевые волокна или белки. Многие микробные метаболиты биологически активны и могут преодолевать кишечный барьер и попадать в системный кровоток, образуют кишечный микробный экспосом, то есть совокупность метаболитов кишечного микробиома в жидкостях организма или тканях хозяина. Основная трудность, с которой сегодня ученые сталкиваются при изучении микробного экспосома и его роли в поддержании состояния здоровья или развитии заболеваний, заключается в дифференциации метаболитов, полностью или частично являющихся результатом микробного метаболизма, от метаболитов, вырабатываемых организмом человека или поступающих с пищей.

Продукция КМ широкого спектра метаболитов и их взаимодействие с рецепторами на воспринимаящих клетках организма человека могут активировать или ингибировать сигнальные пути и способствовать как поддержанию состояния здоровья, так и развитию целого ряда заболеваний. Бактериальные метаболиты, участвующие в этих взаимодействиях, очень разнообразны и варьируют от небольших молекул до крупных макромолекул. Численность и доступность этих метаболитов в значительной степени определяются микробным составом и, следовательно, могут быть скорректированы [40–42].

Такие общеизвестные типы бактерий, как *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, играют особую роль в организме человека, участвуя в образовании жирных кислот с разветвленной и короткой цепью (КЦЖК), лактата, этанола, водорода, углекислого газа — метаболитов, в дальнейшем эффективно используемых организмом либо выводимых во внешнюю среду. Ацетат, пропионат и бутират — основные КЦЖК, выделяемые при метаболомном анализе в фекалиях человека и обычно встречающиеся в молярном соотношении от 3:1:1 до 10:2:1 [33]. Это ключевые КЦЖК, которые выполняют несколько важнейших функций в организме человека [43]. Бутират, возможно, является незаменимой КЦЖК для поддержания здоровья человека, являясь ключевым источником энергии для колоноцитов человека [44] и действуя как антиканцероген, способствуя апоптозу раковых клеток толстой кишки, регулируя экспрессию генов путем ингибирования деацетилазы гистонов [45, 46]. Пропионат — также важный источник энергии для эпителиальных клеток печени, играющий жизненно важную роль в глюконеогенезе [47]. Ацетат выполняет значимую роль кофактора для роста других бактерий: так, например, *Faecalibacterium prausnitzii* не будет расти в чистой культуре в отсутствие ацетата [33].

Кроме таких известных классических молекул, как КЦЖК, активно обсуждается роль и других метаболитов КМ (табл. 1), кишечных пептидов (например, глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), пептида YY), ранее описанных как регуляторы метаболизма организма, кишечного барьера и воспаления, а также нового класса молекул — «энтерозинов». Под термином «энтерозины» сегодня понимают химически разнообразные метаболиты КМ, обладающие способностью модулировать со-

кращение двенадцатиперстной кишки, воздействуя на энтеральную нервную систему (ЭНС) [48]. Аминокислоты с разветвленной цепью вызывают резистентность к инсулину и связаны с ожирением и диабетом [49]. Эквол, продукт биотрансформации соевого фитоэстрогена дайдзеина, опосредованно связанный с развитием гормонозависимого рака молочной железы, демонстрирует более высокую эстрогенную активность, чем его исходное соединение [50].

Кишечные микробные метаболиты оказывают местное воздействие на слизистую оболочку кишечника или, после абсорбции через кишечный барьер, дистальное воздействие на внутренние ткани. Многие из них обнаруживаются в системном кровообращении и во внутренних тканях [65].

Важно отметить, что кишечные микробные метаболиты также можно рассматривать как показатель функциональности микробиоты и нарушений ее баланса [66], а также в качестве диагностического и дифференциально диагностического маркера отдельных состояний, например функциональных и органических заболеваний кишечника. Так, в экспериментально-клинических работах по анализу возможных дополнительных диагностических критериев у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) — болезнью Крона и язвенным колитом — коллективом исследователей под руководством И.В. Маева были выявлены особенности метаболомного профиля пациентов [67–70]. Учитывая, что многие микробные метаболиты всасываются через кишечный барьер [71], они могут быть измерены методами газовой или жидкостной хроматографии в различных биологических средах организма, что позволяет рассматривать данный тип биоматериала в качестве дополнительных источников оценки параметров функции кишечной микробиоты. В проведенных нами исследованиях оценивался и сравнительно проанализирован уровень метаболитов в сыворотке крови и образцах кала пациентов с ВЗК [67–70]. Выявлено, что у пациентов с ВЗК в отличие от здоровых добровольцев в сыворотке крови отмечено повышение содержания таких метаболитов, как 5'-S-метилтиоаденозин, аденин, 3-гидроксиантраниловая кислота и снижение N-ацетилцитидина. В образцах кала было повышено содержание 4-метил-валериановой кислоты и фенола при снижении гидрокориичной кислоты. Более детальный анализ подгрупп пациентов в рамках ВЗК в зависимости структуры диагноза выявил дифференциальные различия болезни Крона и язвенного колита по характеру изменений содержания метаболитов. Так, у пациентов с болезнью Крона в сыворотке дополнительно отмечено повышение содержания урокановой кислоты и никотинамида, в кале — гексадеканол и индола, отмечено снижение бутановой кислоты. У пациентов с язвенным колитом в сыворотке дополнительно отмечено повышение уровня сфингозина и снижение — ацетилкарнитина и O-ацетил-L-карнитина, в кале — снижение валериановой кислоты [67–70]. Полученные данные позволили разработать способы ранней неинвазивной скрининговой диагностики ВЗК (RU 2790941 C1;

Таблица 1. Ключевые метаболиты КМ и их функции

Table 1. Key metabolites of GM and their functions

Метаболиты/Metabolites	Функция/Function	Источник литературы/Source of literature
Метаболиты желчных кислот, в том числе дезоксихолевая (ДХК) и литохолевая кислоты (ЛХК) Metabolites of bile acids, including deoxycholic acid (DHA) and lithocholic acid (LHA)	Регуляторы желчных кислот, холестерина, липидов, глюкозы и энергетического обмена, противомикробное действие, активация ядерных рецепторов и клеточных сигнальных путей человека Regulators of bile acids, cholesterol, lipids, glucose and energy metabolism, antimicrobial action, activation of nuclear receptors and human cellular signaling pathways	[51]
Метаболиты короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), в том числе пропионат и бутират Metabolites of short-chain fatty acids (SCFAs), including propionate and butyrate	Регуляторы потребления пищи и секреции инсулина, поддержание массы тела Regulators of food intake and insulin secretion, maintenance of body weight	[52, 53, 54]
Жирные кислоты с разветвленной цепью (ЖКРЦ), в том числе изобутират, изовалерат Branched chain fatty acids (BCFA), including isobutyrate, isovalerate	Ингибирование гистондеацетилазы, усиление ацетилирования гистонов Inhibition of histone deacetylase, increased acetylation of histones	[54]
Производные индола, в том числе индоксилсульфат и индол-3-пропионовая кислота (ИПК) Branched chain fatty acids (BCFA), including isobutyrate, isovalerate	ИПК оказывает нейропротекторное действие, действует как мощный антиоксидант, участвует в регуляции барьерной функции кишечника. Индоксилсульфат — уремический токсин, накапливающийся в крови лиц с заболеваниями органов мочевыделительной системы IPA has a neuroprotective effect, acts as a powerful antioxidant, and participates in the regulation of intestinal barrier function. Indoxyl sulfate is a uremic toxin that accumulates in the blood of people with diseases of the urinary system	[55]
Липополисахарид (ЛПС), пептидогликан (ПГН), липотейхоевая кислота (ЛТК) Lipopolysaccharide (LPS), peptidoglycan (PG), lipoteichoic acid (LTA)	Эпигенетическая регуляция генов при колоректальном раке, модуляция структуры хроматина и транскрипционной активности Epigenetic regulation of genes in colorectal cancer, modulation of chromatin structure and transcriptional activity	[54, 56]
Фенольные производные, включают 4-ОН-фенилуксусную кислоту, уролитины, энтеродиол и 9-пренилнارينгенин Phenolic derivatives include 4-OH-phenylacetic acid, urolitins, enterodiol and 9-prenylaringenin	Противомикробное действие, защита от окислительного стресса Antimicrobial action, protection against oxidative stress	[57]
Метаболиты холина, в том числе холин, N-оксид триметиламина (ТМАО) и бетаин Metabolites of choline, including choline, trimethylamine N-oxid (TMAO) and betaine	Регуляция липидного обмена и синтеза глюкозы, способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний Regulation of lipid metabolism and glucose synthesis, contribution to the development of cardiovascular diseases	[58]
Полиамины, в том числе путресцин, спермидин и спермин Polyamines, including putrescine, spermidine and spermine	Поддержание высокой скорости пролиферации эпителиальных клеток кишечника, участие в поддержании целостности кишечного барьера, функционирование систематической адаптивной иммунной системы Maintaining a high rate proliferation of intestinal epithelial cells, participating in maintaining the integrity of the intestinal barrier, functioning of a systematic adaptive immune system	[59, 60]
Витамины, включая тиамин (В1), рибофлавин (В2), ниацин (В3), пиридоксин (В6), пантотеновую кислоту (В5), биотин (В7), фолат (В11–В9), кобаламин (В12) и менахинон (К2) Vitamins including thiamine (B1), riboflavin (B2), niacin (B3), pyridoxine (B6), pantothenic acid (B5), biotin (B7), folate (B11–B9), cobalamin (B12) and menaquinone (K2)	Эритропоэз, репликация и восстановление ДНК, ферментативный кофактор, формирование адекватного иммунного ответа Erythropoiesis, DNA replication and repair, enzymatic cofactor, formation of an adequate immune response	[61, 62]
Этанол Ethanol	Метаболиты белковой ферментации могут быть вовлечены в прогрессирование НАЖБП Protein fermentation metabolites may be involved in the progression of NAFLD	[63, 64]
Сероводород (H ₂ S) Hydrogen sulfide (H ₂ S)	Восстановление/нейтрализация активных форм кислорода Reduction/neutralization of reactive oxygen species	[54]

RU 2797449 C1) на основании подходов метаболомного профилирования [72, 73].

Полученные результаты по оценке метаболомного профиля у пациентов с заболеваниями кишечника с применением современных методик хроматографии (газожидкостная хроматография, совмещенная с масс-спектрометрией) подтверждают возможности использования значительного спектра биоматериала для исследования кишечной микробиоты. Неинвазивность применяемых диагностических инструментов позволяет говорить о возможности применения технологий и при других заболеваниях, что является весьма перспективным направлением для верификации потенциальных биомаркеров различных функциональных и органических состояний.

Кишечная микробиота и иммунный гомеостаз организма

Значимость КМ в поддержании иммунного гомеостаза организма также сомнений не вызывает. Недавние исследования показали, что раннее развитие микробиоты кишечника имеет решающее значение для предотвращения аутоиммунных нарушений и адекватного возникающих экзо- и эндогенных «угроз» врожденного и адаптивного иммунитета [74–76]. Недавние исследования показали, что микробиота желудочно-кишечного тракта модулирует движение и роль нейтрофилов и вли-

яет на деление популяций Т-клеток на различные формы Т-хелперных клеток (Th), соответственно: Th1, Th2 и Th17 или на регуляторные Т-клетки [77–79]. Клетки Th17 представляют собой подмножество Т клеток CD4+, которые секретируют ряд цитокинов, влияющих на иммунный гомеостаз и течение воспалительных реакций [80]. Микробиота кишечника способствует стимуляции и созреванию иммунной системы в ответ на патогены, а также вызывает и поддерживает толерантность [81]. Особый интерес сегодня представляют молекулярные механизмы иммунологической толерантности систем врожденного и приобретенного иммунного ответа к комменсальным микроорганизмам при формировании устойчивого ответа на развитие патогенной флоры, и вклад микробиоты в развитие кишечных и внекишечных аутоиммунных заболеваний [82–84].

Микробиота кишечника как биомаркер заболеваний

Микробиом и особенно микробиота кишечника обширно взаимодействует с иммунной системой хозяина, что делает его отличным кандидатом для представления в качестве биомаркеров (рис. 3). Современные достижения в области технологий метагеномного секвенирования позволяют не только конкретизировать имеющиеся данные и формировать обширную характеристику

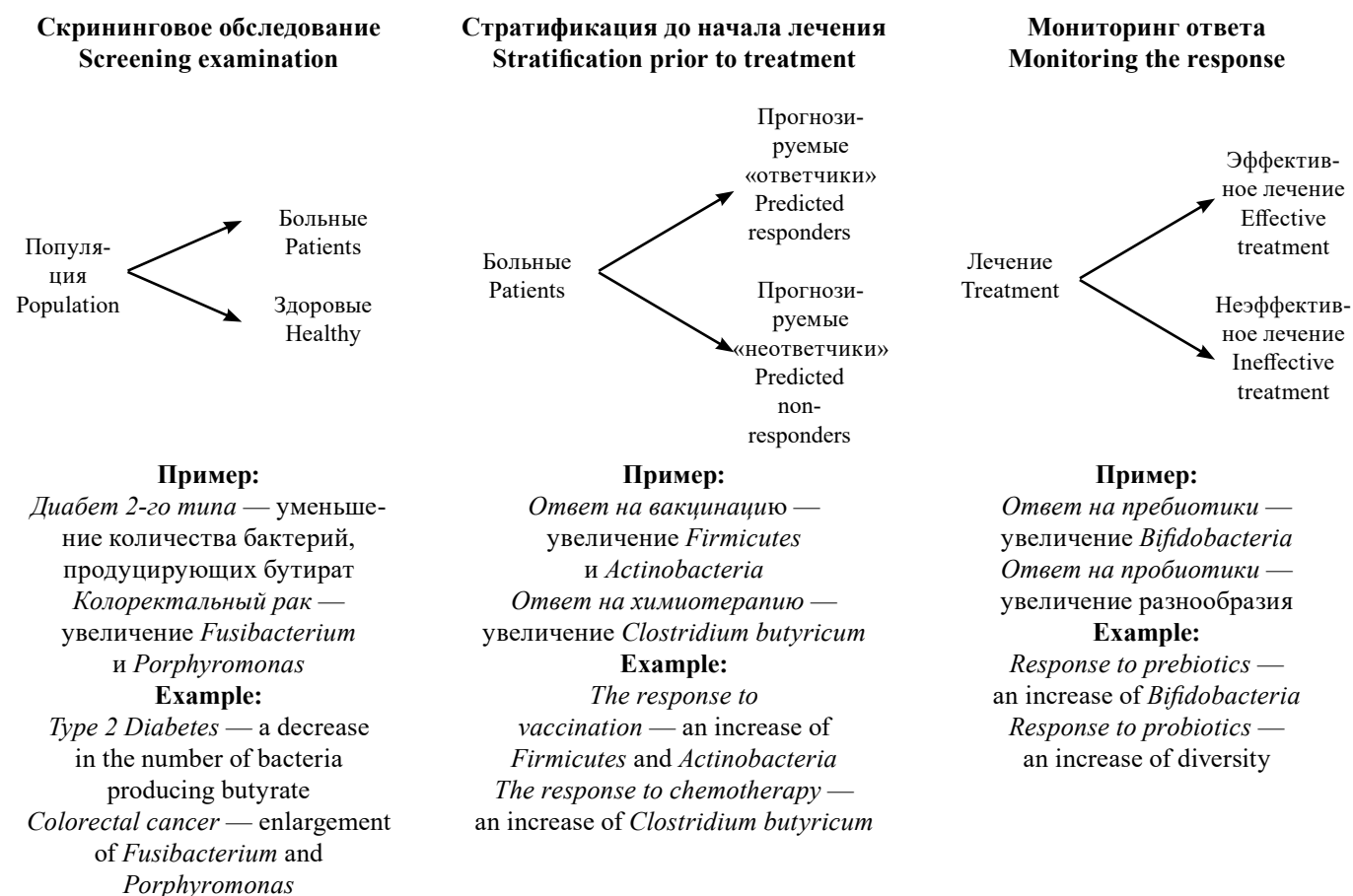


Рис. 3. Современные возможности использования микробиоты кишечника в качестве биомаркеров состояния здоровья [85, 88, 98–100]

Fig. 3. Modern possibilities of using gut microbiota as biomarkers of health status [85, 88, 98–100]

микробных сообществ, но и проследить связь с конкретными фенотипами заболеваний [85–87]. В настоящее время данные об изменении состава и функций КМ уже рассматриваются в мире для использования в качестве потенциальных биомаркеров при СД 2-го типа [85], колоректальном раке [88], циррозе печени [89] и гепатоцеллюлярной карциноме [90], а также могут выступать в качестве дифференциально-диагностических признаков органических и функциональных заболеваний кишечника. Полученные нашим научным коллективом данные об особенностях изменения метаболомного профиля и, соответственно, состава микробиоты пациентов, также могут рассматриваться как возможные диагностические маркеры [72, 73]. Кроме того, снижение количества бактерий, продуцирующих бутират, характерно для пациентов с СД 2-го типа [85], а увеличение количества *Fusobacterium* и *Porphyromonas* рассматривается как один из биомаркеров колоректального рака [88]. Помимо простой идентификации биомаркеров для диагностики заболеваний, биомаркеры микробиоты сегодня разрабатываются для стратификации когорт пациентов перед лечением с целью обеспечить максимальную персонализацию терапевтических подходов для достижения оптимального результата терапии. Кроме того, уже существуют предпосылки использования КМ как биомаркеров миниторинга состояния пациентов в динамике до и на фоне лечения, а также как показателя достижения эффективного результата (рис. 3). В настоящее время причинно-следственные связи между КМ и многочисленными патологическими состояниями, а также данные о степени детализации уровня микробных штаммов находятся в стадии уточнения. Необходимость конкретизации возможных ассоциаций и точных уровней несомненно потребует определения микробных сигнатур в качестве биомаркеров конкретных заболеваний, однако их применение в клинической практике может быть дополнительным диагностическим инструментом и позволит конкретизировать или снизить потребности в ряде дополнительных инвазивных методов исследования у пациентов.

Классификация микробиомных биомаркеров

Биомаркеры на основе микробиома сегодня можно классифицировать как инструменты для скрининга и диагностики, стратификации перед лечением и мониторинга реакции на лечение (рис. 3).

Понимание взаимодействия между микробиомом и терапевтическим ответом прежде всего может обеспечить возможность персонализированного подхода и выбора тактики ведения пациента, достижения оптимальных результатов лечения или предотвращения побочных реакций [91, 92]. В этом контексте стратификация пациентов на основе микробиома дает дополнительные преимущества для применения технологий на основе микробиома и таргетного применения уже существующих методов лечения у конкретных когорт пациентов [93–97], определения особенностей иммунного ответа, в том числе и при проведении вакцинопрофилактики, а также других методов лечения [98–100].

Значимость разнообразия микробиома для формирования адекватного иммунного ответа на экзогенные и/или эндогенные антигены, а также при формировании иммунного ответа при вакцинопрофилактике подтверждается результатами многочисленных исследований. Так, большее бактериальное разнообразие в желудочно-кишечном тракте коррелирует с усилением иммунного ответа на различные вакцины, включая пероральные ротавирусные и полиомиелитные вакцины, внутримышечную вакцину против гепатита В и внутрикожную вакцину БЦЖ [91, 98, 99]. В частности, по данным исследований, увеличение численности бактерий типов *Firmicutes* или *Actinobacteria* было ассоциировано с усилением уровня гуморального иммунного ответа и выработки антител в ответ на введение вакцин [98]. Кроме того, у пациентов с более высокой относительной численностью *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* титр антител после иммунизации был ниже [98–100]. Это согласуется с результатами других исследований, в которых микробиом желудочно-кишечного тракта рассматривался в контексте фактора, влияющего на особенности развития иммунного ответа и иммунологической толерантности, прайминга [101]. В этих работах особое внимание также было уделено таким метаболитам КМ, как длинно- и короткоцепочечные жирные кислоты, противовоспалительное действие которых ассоциировано со снижением выраженности и развития аллергических реакций [102, 103]. Большие успехи ответной реакции пациентов на химиотерапию, лучевую и иммунотерапию также были ассоциированы с разнообразием микробиома желудочно-кишечного тракта и ключевыми типами бактерий.

Очевидно, что понимание состава КМ и соотношения определенных типов бактерий в микробиоме — сегодня это первый этап в прогнозировании ответной реакции иммунной системы пациента на вакцину, который, несомненно, потребует дальнейших уточнений на уровне таксономической классификации и анализа функциональных различий на уровне типов и штаммов [104]. Определение разновидностей и вариаций на уровне штаммов также может быть использовано для более детального анализа причинно-следственных связей изменения КМ и развития конкретных заболеваний, что приведет к возможности стратификации пациентов по ключевым особенностям КМ и выбору персонализированных вариантов терапии с установленной эффективностью.

Аналогичным образом многие терапевтические вмешательства также способны изменить состав микробиома пациента. Очевидно, что биомаркеры КМ в этом контексте можно использовать и для мониторинга прогресса и эффективности лечения. Например, эффект успешности терапии таких состояний, как синдром раздраженного кишечника (СРК) и ВЗК, можно оценить в том числе и по биомаркерам микробиома, включая увеличение разнообразия или численности ключевых видов. В рамках выполнения пилотного долгосрочного проекта по изучению применения технологии трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) в сочетании с противовоспалительной терапией у пациентов с ВЗК — болезнью Крона и язвенным колитом — нашим научным коллективом прове-

ден анализ динамических изменений в таксономической и функциональной структуре метагеномов пациентов, оценивалось приживление донорских микроорганизмов в результате процедуры ТФМ. Исходно изменения состава микробиоты были выявлены у всех пациентов в зависимости от структуры диагноза, при этом у лиц с язвенным колитом сдвиг состава микробиоты кишечника в сторону донора и приживление донорских микробов были более обширными в сравнении с пациентами с болезнью Крона. Более того, более значимый эффект колонизации мы наблюдали для преобладающих в популяции человека *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium Teenis*, *Eubacterium Rectale* и др. Выявленные различия колонизации кишечника при ВЗК могут быть объяснены как различиями в исходном состоянии слизистой оболочки кишечника и патогенезе заболеваний, так и особенностями сформировавшихся эволюционно взаимоотношений между микробиотой кишечника и организмом пациента [105].

Таким образом, параметры КМ в настоящее время могут успешно рассматриваться не только как биомаркеры отдельных состояний и заболеваний, но и как биомаркеры определения потенциальной эффективности направлений терапевтических вмешательств, а также выступать в качестве своеобразной системы мониторинга эффекта от вмешательства до и после лечения.

Современные подходы к коррекции изменений КМ

В отличие от прогностических биомаркеров, демонстрирующих связь с развитием определенных состояний, их исходом и особенностями развития и течения, для ра-

ционального применения терапевтических подходов необходимо наличие причинной связи между микробами и заболеваниями. Появляется все больше доказательств того, что изменения в составе микробиома, в частности снижение разнообразия и уменьшение бактериальной нагрузки в системе желудочно-кишечного тракта, могут быть ассоциированы с негативным воздействием на организм человека [106]. Это явление обычно называют дисбактериозом, и оно коррелирует со многими желудочно-кишечными и метаболическими заболеваниями, включая диарею, инфекцию *Clostridioides difficile* (CDI), ВЗК, СД 2-го типа [107–109].

В настоящее время в современной медицине прочно утвердилась концепция изменения микробиома желудочно-кишечного тракта для улучшения показателей здоровья и терапевтической коррекции заболеваний.

Накопление данных о разнообразии микробиома кишечника и последние технологические достижения сегодня позволяют прецизионно подходить к возможности выбора терапевтических подходов для коррекции изменений КМ. Перечень применяемых методов обширен и включает патогенетически обоснованные диетические вмешательства, применение пребиотических добавок, отдельных пробиотических бактериальных штаммов, трансплантацию фекальной микробиоты донорского происхождения, использование рационально выбранных комбинаций бактериальных штаммов в качестве живых биотерапевтических средств или эффектов, производимых бактериальными штаммами, называемых миметиками микробиома (табл. 2).

Таблица 2. Преимущества, недостатки и возможные направления/реализация микробиомной терапии [106–110]
Table 2. Advantages, disadvantages and possible directions/implementation of microbiome therapy [106–110]

Подходы Approaches	Преимущества Advantages	Недостатки Disadvantages	Возможные направления/реализация Possible directions/implementation
Диета Diet	Безопасность Легко управлять Safety Easy to manage	Вариативные компоненты в каждом продукте питания Недостаточная доза для достижения терапевтического эффекта Временный терапевтический эффект Variable components in each food product Insufficient dose to achieve a therapeutic effect Temporary therapeutic effect	Необходима дальнейшая работа для выявления ключевых компонентов диеты, которые можно изменить для обеспечения терапевтического эффекта Further work is required to identify key components of the diet that can be changed to provide a therapeutic effect
Пребиотики Prebiotics	Безопасность Компоненты пищи Легко управлять Safety Food components Easy to manage	Эффект зависит от колонизации конкретными микробами Эффект зависит от микроокружения кишечника Терапевтический ответ временный Потенциальные побочные реакции (например, метеоризм) The effect depends on colonization by specific microbes The effect depends on the intestinal microenvironment The therapeutic response is temporary Potential adverse reactions (e.g. flatulence)	Потенциал в профилактике детских иммунных заболеваний (например, респираторных заболеваний и аллергических реакций) Potential in the prevention of childhood immune diseases (e.g. respiratory diseases and allergic reactions)
Пробиотики Probiotics	Относительная безопасность Легко доступен в виде стандартизированной смеси Relative safety Easily available as a standardized blend	Нетаргетное действие: не нацелено на конкретное заболевание или пациента Зависит от степени колонизации конкретными микробами Зависит от микроокружения кишечника Терапевтический ответ временный Жизнеспособность не является требованием регулирующего органа	Эффективны после применения антибиотиков и в профилактике некротизирующего энтероколита Потенциал в качестве неспецифических средств лечения для увеличения бактериального разнообразия Effective after the use of antibiotics and in the prevention of necrotizing enterocolitis Potential as non-specific treatments to increase bacterial diversity

Окончание табл. 2/End of the Table 2

Подходы Approaches	Преимущества Advantages	Недостатки Disadvantages	Возможные направления/реализация Possible directions/implementation
		Non-targeted action: does not target a specific disease or patient It depends on the degree of colonization by specific microbes It depends on the intestinal microenvironment The therapeutic response is temporary Viability is not a requirement of the regulatory body	
Синбиоти- тики Synbiotics	Относительно без- опасно Включают все компоненты для обеспечения эф- фективности Relatively safe Include all com- ponents to ensure efficiency	Терапевтический ответ временный Наличие определенного кишечного микроокружения Потенциальные побочные реакции (например, после приема антибиотиков) The therapeutic response is temporary The presence of a certain intestinal microenvironment Potential adverse reactions (for example, after taking antibiotics)	Эффективны при лечении метаболи- ческих заболеваний. Необходимость изучения дальнейших комбинаций для применения у пациентов с разными нозо- логическими формами They are effective in the treatment of metabolic diseases. The need to study further combinations to be used in patients with different nosological forms
Антибио- тики Antibiotics	Безопасный Дешевый Лекарственные препараты, полу- чившие одобрение регуляторных органов Существующая нормативно-право- вая база Safe Cheap Medicines approved by regulatory au- thorities The existing regula- tory framework	Потенциальные нецелевые эффекты (резистент- ность к антибиотикам, нарушение колонизационной устойчивости) Ограничено нарушением микробиоты Potential non-targeted effects (antibiotic resistance, impaired colonization resistance) Limited by a violation of the microbiota	Дополнительные исследования для при- менения в целевых группах для коррек- ции микробиома Необходимость дополнительных ис- следований для профилактики развития нецелевых побочных эффектов Additional studies for the use in target groups for microbiome correction The need for additional studies to prevent the development of non-targeted side effects
Фаговая терапия Phage therapy	Высокоспецифич- ны Highly specific	Ограничено нарушением микробиоты Необходимость конкретной разработки под заявлен- ную цель Новый метод лечения Limited by a violation of the microbiota The need for specific development for the stated purpose A new treatment method	Дополнительные исследования для изучения возможности использования с целью модификации структуры микробио- ма вследствие специфики фагов Additional studies to explore the possibil- ity of using it to modify the structure of the microbiome due to the specificity of phages
ТФМ FMT	Содержит все микробы и пита- тельные вещества Доказанная эф- фективность при лечении инфекции <i>Clostridioides difficile</i> Contains all mi- crobes and nutrients Proven effective- ness in the treat- ment of <i>Clostridoi- des difficile</i> infection	Вариабельность доноров Требуется тщательной предварительной проверки Эффективность наблюдается только при некоторых условиях Ряд административных барьеров Неспособность стандартизировать состав Donor variability Requires a thorough pre-check Efficiency is observed only under certain conditions A number of administrative barriers Failure to standardize the composition	Необходимость дальнейших исследова- ний по определению причинно-следствен- ной связи при применении технологии ТФМ. Накопление данных позволит рассматривать ТФМ как перспективную технология для лечения других заболе- ваний The need for further research to determine the cause-effect relationship when using FMT technology. The accumulation of data will make it possible to consider FMT as a promising technology for the treatment of other diseases
Живые биоте- рапевти- ческие пре- параты Live bio- therapeutic drugs	Одобрено для осо- бых показаний Approved for special indications	Требуется поддержания жизнеспособности бактерий Потенциальные неблагоприятные долгосрочные последствия для здоровья Трудность определения причинно-следственной связи It requires maintaining the viability of bacteria Potential adverse long-term health effects The difficulty of determining the cause-effect relationship	Определение причинно-следственной связи, необходимой для применения пре- паратов Determination of the cause-effect relationship necessary for the use of drugs
Миметики микробио- ма Microbiome Mimetics	Не зависит от те- кущего состояния микробиома It does not depend on the current state of the microbiome	Ограниченные исследования по разработке миметиков Limited research on the development of mimetics	Необходимость проведения дополни- тельных исследований для выявления кандидатов в качестве миметиков и меха- низмов доставки, включая диету The need for additional research to identify candidates as mimetics and delivery mechanisms, including diet

Заключение

Значительный накопленный к настоящему моменту объем знаний о значимости состава, разнообразия, функциональных и, особенно, метаболических свойств микробиоты кишечника для поддержания здоровья организма человека и формирования целого ряда заболеваний создает устойчивые предпосылки для разработки и практической реализации стратегий персонализированного подхода в различных когортах пациентов с учетом особенностей их КМ и прецизионного метода терапевтической коррекции имеющихся нарушений. Внедрение передовых технологий секвенирования, таких как секвенирование длинного считывания, секвенирование отдельных клеток и метатранскриптомное секвенирование, позволяет получать уточненные данные о составе КМ, конкретных типах, штаммах бактерий. Развитие облачных платформ и пакетов аналитических программ в значительной мере сегодня облегчает актуальную задачу кластеризации пациентов в зависимости от особенностей их кишечного микробиома. Таргетный анализ метаболитов КМ позволит ранжировать метаболиты, уникально образуемые микробиомом, от метаболитов иного происхождения. Полученные к настоящему времени данные могут быть использованы как основа для универсального диагностического инструмента, подходов разработки лекарственных препаратов и персонализированных вмешательств.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lynch S.V., Ng S.C., Shanahan F. et al. Translating the gut microbiome: ready for the clinic? *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019;16:656–661.
- Liu Y.-X., Chen T., Li D. et al. iMeta: integrated meta-omics for biology and environments. *iMeta*. 2022;1:e15.
- Li W., Wang L., Li X. et al. Sequence-based functional metagenomics reveals novel natural diversity of functioning CopA in environmental microbiomes. *Genom. Proteom. Bioinform.* 2022. DOI:10.1101/2022.02.12.480192
- Wang B., Yao M., Lv L., Ling Z., Li L. The human microbiota in health and disease. *Engineering*. 2017;3:71–82. 10.1016/j.ENG.2017.01.008
- Relman D.A. The human microbiome: ecosystem resilience and health. *Nutr. Rev.* 2012;70(1):S2–9. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2012.00489.x
- Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016;14:e1002533. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533
- Donaldson G.P., Lee S.M., Mazmanian S.K. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016;14:20–32. DOI: 10.1038/nrmicro3552
- Goodrich J.K., Davenport E.R., Clark A.G., Ley R.E. The Relationship Between the Human Genome and Microbiome Comes into View. *Annu. Rev. Genet.* 2017;51:413–433. DOI: 10.1146/annurev-genet-110711-155532
- Ahlawat S., Sharma K. K. Gut–organ axis: A microbial outreach and networking. *Lett. Appl. Microbiol.* 2021;72:636–668. 10.1111/lam.13333
- Manor O., Dai C.L., Kornilov S.A. et al. Health and disease markers correlate with gut microbiome composition across thousands of people. *Nat. Commun.* 2020;11:5206. DOI: 10.1038/s41467-020-18871-1
- Hajjo R., Sabbah D.A., Al Bawab A.Q. Unlocking the Potential of the Human Microbiome for Identifying Disease Diagnostic Biomarkers. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(7):1742. DOI: 10.3390/diagnostics12071742
- Marcos-Zambrano L.J. et al. Applications of machine learning in human microbiome studies: a review on feature selection, biomarker identification, disease prediction and treatment. *Front. Microbiol.* 19 February 2021. DOI: 10.3389/fmicb.2021.634511
- Tyakht A.V., Kostryukova E.S., Maev I.V. et al. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia. *Nat. Commun.* 2013;4:2469. DOI: 10.1038/ncomms3469. PMID: 24036685
- Sommer F., Bäckhed F. The gut microbiota — Masters of host development and physiology. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013;11:227–238. DOI: 10.1038/nrmicro2974
- Perry R.J., Peng L., Barry N.A., Cline G.W., Zhang D., Cardone R.L. et al. Acetate mediates a microbiome-brain-β cell axis promoting metabolic syndrome. *Nature*. 2016;7606:213–217. DOI: 10.1038/nature18309
- McRae M.P. Dietary fiber is beneficial for the prevention of cardiovascular disease: an umbrella review of meta-analyses. *J. Chiropr. Med.* 2017;16:289–299. DOI: 10.1016/j.jcm.2017.05.005
- Akshintala V.S., Talukdar R., Singh V.K., Goggins M. The gut microbiome in pancreatic disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018;17:290–295. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.08.045
- Diamanti A.P., Rosado M.M., Laganà B., D'Amelio R. Microbiota and chronic inflammatory arthritis: An interwoven link. *J. Transl. Med.* 2016;14:233. DOI: 10.1186/s12967-016-0989-3
- Kang L., Li P., Wang D., Wang T., Hao D., Qu X. Alterations in intestinal microbiota diversity, composition, and function in patients with sarcopenia. *Nature*. 2021;11:4628. DOI: 10.1038/s41598-021-84031-0
- Gentile F., Doneddu P.E., Riva N., Nobile-Orazio E., Quattrini A. Diet, microbiota and brain health: unraveling the network intersecting metabolism and neurodegeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:7471. DOI: 10.3390/ijms21207471
- Friedland R.P. Mechanisms of molecular mimicry involving the microbiota in neurodegeneration. *J. Alzheimer's Dis.* 2015;45:349–352. DOI: 10.3233/JAD-142841
- Baldini F., Hertel J., Sandt E., Thinnies C.C., Neuberger-Castillo L., Pavelka L. et al. Parkinson's disease-associated alterations of the gut microbiome predict disease relevant changes in metabolic functions. *BMC Biol.* 2020;18:62. DOI: 10.1186/s12915-020-00775-7
- Goyal D., Ali S.A., Singh R.K. Emerging role of gut microbiota in modulation of neuroinflammation and neurodegeneration with emphasis on Alzheimer's disease. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2021;106:9. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110112
- Lazar V., Ditu L.-M., Pircalabioru G.G., Gheorghe I., Curutiu C., Holban A.M. et al. Aspects of gut microbiota and immune system interactions in infectious diseases, immunopathology, and cancer. *Front. Immunol.* 2018;9:1830. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01830
- Hotamisligil G.S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017;542:177–185. DOI: 10.1038/nature21363
- Menzel A., Samouda H., Dohet F., Loap S., Ellulu M.S., Bohn T. Common and novel markers for measuring inflammation and oxidative stress ex vivo in research and clinical practice — which to use regarding disease outcomes? *Antioxidants*. 2021;10:414. DOI: 10.3390/antiox10030414
- Vijay A., Valdes A.M. Role of the gut microbiome in chronic diseases: a narrative review. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2022;76:489–501. DOI: 10.1038/s41430-021-00991-6
- Ghosh T.S., Shanahan F. & O'Toole P.W. The gut microbiome as a modulator of healthy ageing. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2022;19:565–584. DOI: 10.1038/s41575-022-00605-x
- Hasavci D., Blank T. Age-dependent effects of gut microbiota metabolites on brain resident macrophages. *Front. Cell Neurosci.* 2022;16:944526. DOI: 10.3389/fncel.2022.944526
- An R., Wilms E., Masclee A.A.M. et al. Age-dependent changes in GI physiology and microbiota: time to reconsider? *Gut*. 2018;67:2213–2222.
- Simões C.D., Maganinho M., Sousa A.S. FODMAPs, inflammatory bowel disease and gut microbiota: Updated overview on the current evidence. *Eur. J. Nutr.* 2022;61:1187–1198. DOI: 10.1007/s00394-021-02755-1
- Santacroce L., Man A., Charitos I.A., Haxhiresha K., Topi S. Current knowledge about the connection between health status and gut microbiota from birth to elderly. A narrative review. *Front. Biosci.* 2021;26:135–148. DOI: 10.52586/4930

33. Rowland I., Gibson G., Heinken A., Scott K., Swann J., Thiele I., et al. Gut microbiota functions: Metabolism of nutrients and other food components. *Eur. J. Nutr.* 2018;57:1–24. DOI: 10.1007/s00394-017-1445-8
34. Fava F., Rizzetto L., Tuohy K. Gut microbiota and health: Connecting actors across the metabolic system. *Proc. Nutr. Soc.* 2019;78:177–188. DOI: 10.1017/S0029665118002719
35. Ribaldone D.G., Pellicano R., Fagoonee S., Actis G.C. Modulation of the gut microbiota: Opportunities and regulatory aspects. *Minerva Gastroenterol.* 2022. DOI: 10.23736/S2724-5985.22.03152-7
36. Afzaal M., Saeed F., Shah Y.A., Hussain M., Rabail R., Socol C.T. et al. Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. *Front Microbiol.* 2022;13:999001. DOI: 10.3389/fmicb.2022.999001
37. Von Martels J.Z., Sadabad M.S., Bourgonje A.R. et al. The role of gut microbiota in health and disease: In vitro modeling of host-microbe interactions at the aerobic-anaerobe interphase of the human gut. *Anaerobe.* 2017;44:3–12. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2017.01.001
38. Kho Z.Y., Lal S.K. The human gut microbiome — a potential controller of wellness and disease. *Front. Microbiol.* 2018;9:1835. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01835
39. Szablewski L. Human gut microbiota in health and Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2018;62:549–560. DOI: 10.3233/JAD-170908
40. Cani P.D., Van Hul M. Do diet and microbes really 'PREDICT' cardiometabolic risks? *Nat. Rev. Endocrinol.* 2021;17:259–60. DOI: 10.1038/s41574-021-00480-7
41. Cani P.D., Moens de Hase E., Van Hul M. Gut microbiota and host metabolism: from proof of concept to therapeutic intervention. *Microorganisms.* 2021;9:1302. DOI: 10.3390/microorganisms9061302
42. Cani P.D., Van Hul M. Mediterranean diet, gut microbiota and health: when age and calories do not add up! *Gut.* 2020;69:1167–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320781
43. Rauf A., Khalil A.A., Rahman U.U. et al. Recent advances in the therapeutic application of short-chain fatty acids (SCFAs): An updated review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2022;62:6034–6054.
44. Wang M., Wichienchoi S., He X., Fu X., Huang Q., Zhang B. In vitro colonic fermentation of dietary fibers: Fermentation rate, short-chain fatty acid production and changes in microbiota. *Trends Food Sci. Technol.* 2019;88:1–9. DOI: 10.1016/j.tifs.2019.03.005
45. Havenaar R. Intestinal health functions of colonic microbial metabolites: A review. *Benef. Microbes* 2011;2:103–114. DOI: 10.3920/BM2011.0003
46. Steliou K., Boosalis M.S., Perrine S.P., Sangerman J., Faller D.V. Butyrate histone deacetylase inhibitors. *Biores. Open Access.* 2012;1:192–198. DOI: 10.1089/biores.2012.0223
47. Cani P.D. Human gut microbiome: Hopes, threats and promises. *Gut.* 2018;67:1716–1725. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316723
48. Zi-Han Geng, Yan Zhu, Quan-Lin Li, Chao Zhao, Ping-Hong Zhou. Enteric Nervous System: the bridge between the gut microbiota and neurological disorders. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:810483. DOI: 10.3389/fnagi.2022.810483
49. Arany Z., Neinstadt M. Branched chain amino acids in metabolic disease. *Curr. Diab. Rep.* 2018;18(10):76. DOI: 10.1007/s11892-018-1048-7
50. Matsumura A., Ghosh A., Pope G.S., Darbre P.D. Comparative study of oestrogenic properties of eight phytoestrogens in MCF7 human breast cancer cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005;94(5):431–443. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2004.12.041
51. Ramirez-Macias I., Orenes-Piñero E., Camelo-Castillo A., Rivera-Caravaca J.M., López-García C., Marín F. Novel insights in the relationship of gut microbiota and coronary artery diseases. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2022;62:3738–3750. DOI: 10.1080/10408398.2020.1868397
52. Psichas A., Sleeth M.L., Murphy K.G. et al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int. J. Obes.* 2015;39:424–429. DOI: 10.1038/ijo.2014.153
53. Larraufie P., Martin-Gallausiaux C., Lapaque N. et al. SCFAs strongly stimulate PYY production in human enteroendocrine cells. *Sci. Rep.* 2018;8:74. DOI: 10.1038/s41598-017-18259-0
54. Mischke M., Plösch T. The gut microbiota and their metabolites: Potential implications for the host epigenome. *Microb. Hum. Body.* 2016;902:33–44. DOI: 10.1007/978-3-319-31248-4_3
55. Hendrikx T., Schnabl B. Indoles: Metabolites produced by intestinal bacteria capable of controlling liver disease manifestation. *J. Intern. Med.* 2019;286:32–40. DOI: 10.1111/joim.12892
56. Lightfoot Y.L., Yang T., Sahay B., Mohamadzadeh M. Targeting aberrant colon cancer-specific DNA methylation with lipoteichoic acid-deficient *Lactobacillus acidophilus*. *Gut. Microbes.* 2013;4:84–88. DOI: 10.4161/gmic.22822
57. Larrosa M., González-Sarrias A., Yáñez-Gascón M.J. et al. Anti-inflammatory properties of a pomegranate extract and its metabolite urolithin — A in a colitis rat model and the effect of colon inflammation on phenolic metabolism. *J. Nutr. Biochem.* 2010;21:717–725. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2009.04.012
58. Smallwood T., Allayee H., Bennett B.J. Choline metabolites: Gene by diet interactions. *Curr. Opin. Lipidol.* 2016;27:33. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000259
59. Rooks M.G., Garrett W.S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2016;16:341–352. DOI: 10.1038/nri.2016.42
60. Tofalo R., Cocchi S., Suzzi G. Polyamines and gut microbiota. *Front. Nutr.* 2019;6:16. DOI: 10.3389/fnut.2019.00016
61. Nicholson J.K., Holmes E., Kinross J., Burcelin R., Gibson G., Jia W. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science.* 2012;336:1262–1267. DOI: 10.1126/science.1223813
62. Forster V.J., McDonnell A., Theobald R., McKay J.A. Effect of methotrexate/vitamin B12 on DNA methylation as a potential factor in leukemia treatment-related neurotoxicity. *Epigenomics.* 2017;9:1205–1218. DOI: 10.2217/epi-2016-0165
63. Yao C.K., Muir J.G., Gibson P.R. Insights into colonic protein fermentation, its modulation and potential health implications. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016;43:181–196. DOI: 10.1111/apt.13456
64. Wu J., Wang K., Wang X., Pang Y., Jiang C. The role of the gut microbiome and its metabolites in metabolic diseases. *Protein Cell.* 2021;12:360–373. DOI: 10.1007/s13238-020-00814-7
65. Pessa-Morikawa T. et al. Maternal microbiota-derived metabolic profile in fetal murine intestine, brain and placenta. *BMC Microbiol.* 2022;22(1):46. DOI: 10.1186/s12866-022-02457-6
66. Zierer J. et al. The fecal metabolome as a functional readout of the gut microbiome. *Nat. Genet.* 2018;50(6):790–795. DOI: 10.1038/s41588-018-0135-7
67. Zakharchevskaya N. Lyamina S.V., Maev I.V. et al. HS-GC/MS-based metabolomics approach for volatile compounds analysis in IBD. *United European Gastroenterology Journal.* 2021;9(S8):471.
68. Lyamina S., Maev I., Govorun V. Precision diagnostics in IBD: metabolomic and genetic profiling. *United European Gastroenterology Journal.* 2021;9(S8):471–472.
69. Lyamina S.V., Govorun V.M., Maev I.V. Metabolomic profiling in IBD: early differential diagnostics in Crohn's disease and ulcerative colitis patients. *Gut.* 2022;71(S2):A126.
70. Lyamina S., Maev I., Govorun V. Combined metabolomic and genomic profiling as a screening non-invasive diagnostic method in Crohn's disease patients. *Gut.* 2023;72(S1):A220.
71. Sharon G. et al. Specialized metabolites from the microbiome in health and disease. *Cell Metab.* 2014;20(5):719–730. DOI:10.1016/j.cmet.2014.10.016
72. Маев И.В., Говорун В.М., Лямина С.В. и др. Способ определения риска развития воспалительного заболевания кишечника по характеристике метаболитов. Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент) №7; опубликовано 28.02.2023. [Mayev I.V., Govorun V.M., Lyamina S.V. et al. A method for determining the risk of developing inflammatory bowel disease based on the characteristics of metabolites. Official Bulletin of the Federal Service for Intellectual Property (Rospatent) No.7; published 02/28/2023. (In Russian)].
73. Маев И.В., Говорун В.М., Лямина С.В., Захаржевская Н.Б., Конанов Д.Н., Кардонский Д.А., Кривонос Д.В., Куприянова О.В., Маркелова М.И., Григорьева Т.В. Способ скрининговой неинвазивной диагностики болезни Крона методами метаболомного геномного профилирования. Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент) №16; опубликовано 06.06.2023. [Mayev I.V., Govorun V.M., Lyamina S.V., Zakharchevskaya N.B., Konanov D.N., Kardonsky D.A., Krivonos D.V., Kupriyanova O.V., Markelova M.I., Grigorieva T.V. Method of screening noninvasive diagnosis of Crohn's disease by methods of metabolomic-genomic profiling. Official Bulletin of the Federal Service for Intellectual Property (Rospatent) No. 16; published 06.06.2023. (In Russian)].
74. Lazar V., Ditu L.M., Pircalabioru G.G. et al. Aspects of gut microbiota and immune system interactions in infectious diseases, immunopathology, and cancer. *Front. Immunol.* 2018;9:1830. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01830

75. Elmassry M. M., Zayed A., Farag M.A. Gut homeostasis and microbiota under attack: Impact of the different types of food contaminants on gut health. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2020;62:738–763. DOI: 10.1080/10408398.2020.1828263
76. Schluter J., Peled J.U., Taylor B. et al. The gut microbiota is associated with immune cell dynamics in humans. *Nature.* 2020;588:303–307. DOI: 10.1038/s41586-020-2971-8
77. Francino M.P. Early development of the gut microbiota and immune health. *Pathogens.* 2014;3:769–790. DOI: 10.3390/pathogens3030769
78. Owaga E., Hsieh R.H., Mugendi B., Masuku S., Shih C.K., Chang J.S. Th17 cells as potential probiotic therapeutic targets in inflammatory bowel diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16:20841–20858. DOI: 10.3390/ijms160920841
79. Tomkovich S., Jobin C. Microbiota and host immune responses: A love–hate relationship. *Immunology.* 2016;147:1–10. DOI: 10.1111/imm.12538
80. Rossi M., Bot A. The Th17 cell population and the immune homeostasis of the gastrointestinal tract. *Int. Rev. Immunol.* 2013;32:471–474.
81. Pickard J.M., Zeng M.Y., Caruso R., Núñez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol. Rev.* 2017;279:70–89. DOI: 10.1111/immr.12567
82. Wu H.J., Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes.* 2012;3:4–14. DOI: 10.4161/gmic.19320
83. Andréasson K., Alrawi Z., Persson A., Jönsson G., Marsal J. Intestinal dysbiosis is common in systemic sclerosis and associated with gastrointestinal and extraintestinal features of disease. *Arthritis. Res. Ther.* 2016;18:278. DOI: 10.1186/s13075-016-1182-z
84. 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;7:14. DOI: 10.3390/microorganisms7010014
85. Qin J., Li Y., Cai Z. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012;490(7418):55–60. DOI: 10.1038/nature11450
86. The Integrative Human Microbiome Project. The integrative human microbiome project. *Nature.* 2019;569(7758):641–8. DOI: 10.1038/s41586-019-1238-8
87. Leiva-Gea I., Sanchez-Alcoholado L., Martin-Tejedor B. et al. Gut microbiota differs in composition and functionality between children with type 1 diabetes and MODY2 and healthy control subjects: a case-control study. *Diabetes Care.* 2018;41(11):2385–2395. DOI: 10.2337/dc18-0253
88. Zackular J.P., Rogers M.A.M., MTt R., Schloss P.D. The human gut microbiome as a screening tool for colorectal cancer. *Cancer Prev. Res. (Phila).* 2014;7(11):1112–21. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0129
89. Qin N., Yang F., Li A. et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature.* 2014;513(7516):59–64. DOI: 10.1038/nature13568
90. Ren Z., Li A., Jiang J. et al. Gut microbiome analysis as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for early hepatocellular carcinoma. *Gut.* 2019;68(6):1014–23. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315084
91. Zimmermann P., Curtis N. The influence of the intestinal microbiome on vaccine responses. *Vaccine.* 2018;36(30):4433–9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.04.066
92. Zimmermann P., Messina N., Mohn W.W., Finlay B.B., Curtis N. Association between the intestinal microbiota and allergic sensitization, eczema, and asthma: a systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019;143(2):467–85.
93. Mego M., Chovanec J., Vochyanova-Andreazalova I. et al. Prevention of irinotecan induced diarrhea by probiotics: a randomized double blind, placebo controlled pilot study. *Complement. Ther. Med.* 2015;23(3):356–62.
94. Lee J.R., Muthukumar T., Dadhania D. et al. Gut microbiota and tacrolimus dosing in kidney transplantation. *PLoS One.* 2015;10(3):e0122399.
95. Gopalakrishnan V., Spencer C.N., Nezi L. et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science.* 2018;359(6371):97–103. DOI:10.1126/science.aan4236
96. Tian Y., Li M., Song W., Jiang R., Li Y.Q. Effects of probiotics on chemotherapy in patients with lung cancer. *Oncol. Lett.* 2019;17(3):2836–48. DOI: 10.3892/ol.2019.9906
97. Riehl T.E., Alvarado D., Ee X. et al. Lactobacillus rhamnosus GG protects the intestinal epithelium from radiation injury through release of lipoteichoic acid, macrophage activation and the migration of mesenchymal stem cells. *Gut.* 2019;68(6):1003–13. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316226
98. Huda M.N., Lewis Z., Kalanetra K.M. et al. Stool microbiota and vaccine responses of infants. *Pediatrics.* 2014;134(2):e362–72.
99. Harris V., Armah G., Fuentes S. et al. The infant gut microbiome correlates significantly with rotavirus vaccine response in rural Ghana. *J. Infect. Dis.* 2016;215:34–41.
100. Elloe-Fadros E.A., McArthur M.A., Seekatz A.M., Drabek E.F., Rasko D.A., Sztein M.B. et al. Impact of oral typhoid vaccination on the human gut microbiota and correlations with S. Typhi-specific immunological responses. *PLoS One.* 2013;8(4):e62026.
101. Fung T.C., Olson C.A., Hsiao E.Y. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat. Neurosci.* 2017;20(2):145–55. DOI: 10.1038/nn.4476
102. Miyamoto J., Mizukure T., Park S.-B. et al. A gut microbial metabolite of linoleic acid, 10-hydroxy-cis-12-octadecenoic acid, ameliorates intestinal epithelial barrier impairment partially via GPR40-MEK-ERK pathway. *J. Biol. Chem.* 2015;290(5):2902–18.
103. Thorburn A.N., McKenzie C.L., Shen S. et al. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites. *Nat. Commun.* 2015;6(1):1–13.
104. Barnes E.M., Carter E.L., Lewis J.D. Predicting microbiome function across space is confounded by strain-level differences and functional redundancy across taxa. *Front Microbiol.* 2020. Feb 7;11:101. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00101
105. Olechnovich E.I., Lyamina S.V., Maev I.V. et al. Character of microbial engraftment following the fecal microbiota transplantation in patients with inflammatory bowel diseases. Статья в открытом архиве №PPR412798 27.10.2021.
106. Ma Z.S., Li L., Gotelli N.J. Diversity-disease relationships and shared species analyses for human microbiome-associated diseases. *ISME J.* 2019;13(8):1911–9. DOI: 10.1038/s41396-019-0395-y
107. Nishida A., Inoue R., Inatomi O., Bamba S., Naito Y., Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin. J. Gastroenterol.* 2018;11(1):1–10. DOI: 10.1007/s12328-017-0813-5
108. Antharam V.C., Li E.C., Ishmael A. et al. Intestinal dysbiosis and depletion of butyrogenic bacteria in Clostridium difficile infection and nosocomial diarrhea. *J. Clin. Microbiol.* 2013;51(9):2884–92.
109. Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C. et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* 2008;57(6):1470–81. DOI: 10.2337/db07-1403
110. Gulliver E.L., Young R.B., Chonwerawong M. et al. Review article: the future of microbiome-based therapeutics. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2022;56(2):192–208. DOI: 10.1111/apt.17049

Поступила 20.11.2023

Принята в печать 19.12.2023

Информация об авторах

Маев Игорь Вениаминович — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, первый проректор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Лямина Светлана Владимировна — д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, заведующая лабораторией молекулярной патологии пищеварения научно-исследовательского центра биомедицинских исследований ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-8300-8988>

Information about the authors

Igor V. Mayev — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, First Vice-Rector, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of the Ministry of Health of Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Svetlana V. Lyamina — Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Head of the Laboratory of Molecular Pathology of Digestion of the Research Center for Biomedical Research of the Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of the Ministry of Health of Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8300-8988>