

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА: ВКЛАД В ЗДОРОВЬЕ И ПРОФИЛАКТИКУ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

УО «Кубанский государственный медицинский университет», г. Краснодар¹,
УО «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»,
г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация²

В последнее время быстро нарастает интерес исследователей и клиницистов к роли кишечной микробиоты в поддержании здоровья человека, а также в развитии и предупреждении ряда заболеваний. Установлено, что гомеостаз кишечной микробиоты способствует нормальному функционированию различных систем организма. Нарушение равновесия в кишечной экосистеме (дисбиоз) ассоциируется со многими патологическими процессами, включая аутоиммунные, метаболические и злокачественные заболевания. В настоящем обзоре обобщены не только данные о последствиях дисбиоза кишечника для органов и функций по оси «кишечник-микробиота-мозг-хозяин», но и представлены пути профилактики и коррекции нарушений состава микробиоты и улучшения здоровья человека при использовании пребиотиков, пробиотиков и ряда нутриентов и диет.

Ключевые слова: микробиота кишечника, здоровье человека, последствия дисбиоза, профилактика, диетическая коррекция микробиоты.

A. T. Bykov, A. V. Shaposhnikov, T. N. Malyarenko

GUT MICROBIOTA: ITS IMPLICATIONS IN HUMAN HEALTH, DEVELOPMENT AND PREVENTION OF SPECIFIC DISEASES

Last time it is notes the rapid increase in interest to the role of gut microbiota in support of human health and in development and prevention some disease as consequences of dysbiosis. It was found that gut microbiota homeostasis supports not only functions of gastrointestinal tract but many functional systems of whole organism. Some prolonged disorders of gut microbiota composition can initiate, particularly, metabolic syndrome, obesity-related diseases, liver, bowel diseases, vary forms of malignisation, and contribute other disorders in various organs and functions on the complex axis “gut-microbiota-brain-host”. There are reviewed the impact of environmental factors including aspects of diet and life style on the gut microbiota and different potential therapies, such as correction of diet, using prebiotics, probiotics and some nutrients aimed at modulation of the put microbiota for improving human health in whole.

Key words: gut microbiota, human health, consequences of dysbiosis, prevention, dietic correction.

Микробное сообщество кишечника – это мощная система, состоящая более чем из 1000 видов бактерий и 10^{14} клеток, необходимых для гомеостаза кишечника и для поддержания общего здоровья индивидов. Биомасса кишечных бактерий у взрослого человека может достигать 1,5–3,0 кг. В целом эта микробная экосистема получила название «кишечная микробиота», а в комплексе с микробными генами –

«микробиом», который содержит в 100 раз больше генов, чем в геноме человека, и эти гены вносят существенный вклад в функции организма и его здоровье [34]. Подчеркивается, что диффузная микробная система человека метаболически во много раз более активна, чем печень. Процесс колонизации микробами кишечника человека начинается чаще всего в период родов, при перемещении их от матери к плоду [31].

Первыми «колонизаторами» являются такие факультативные анаэробы, как *Escherichia coli* и *Streptococcus* spp., пока уровень кислорода в кишечнике плода и новорождённого низкий. После рождения процесс заселения продолжается и модулируется многими факторами. Окружающая среда и диета в течение первых 3 лет жизни являются ключевыми для формирования микробиоты, близкой взрослому человеку, и установления симбиоза между микробами и хозяином, что влияет на развитие его иммунной и нервной системы. Характеристики микробиоты взрослого человека достигаются между 2–5 годами жизни ребёнка [31]. В течение жизни в кишечной экосистеме происходят преходящие изменения, которые в некоторых случаях могут приводить к нарушению симбиоза микробиоты и хозяина и развитию многих физиологических нарушений и заболеваний человека, в первую очередь, метаболических и иммунных. При старении человека разнообразие кишечных микробов уменьшается, что сопровождается нарастающими процессами воспаления (в наибольшей мере убывает представительство в микробиоте *Bacteroidetes*, но увеличивается численность *Firmicutes*) [27].

Человек вовлечён в симбиотические взаимоотношения с микробиотой кишечника. Кишечный микробиом человека во многом ответствен за эпигенетические модуляции активности генов в ответ на многие негенетические факторы, как масса тела, физическая активность, внешнесредовые токсины и диета. Кишечная микробиота взаимодействует с внешними факторами, и продукты этого взаимодействия способствуют поддержанию здоровья человека или, наоборот, развитию многих заболеваний, в том числе рака. Эпигенетические изменения, спровоцированные кишечной микробиотой, могут внести вклад в стратегию их предупреждения или терапевтических воздействий для торможения их прогрессирования [29].

Значимость представляемой нами проблемы подтверждается прогрессирующим нарастанием в последнее время публикаций по роли кишечной микробиоты в формировании здоровья и болезней человека, что отмечается в ряде публикаций [33], причём всё больше таких обзоров и статей на основе доказательных данных появляется в самых авторитетных журналах – Science, Nature и других.

В представляемом обзоре ставилось **целью** обобщить данные зарубежных исследований последних лет по оказавшейся крайне важной и оживлённо обсуждаемой в литературе проблеме роли микробиоты кишечника для здоровья человека, её изменениям под влиянием факторов внешней для неё среды, а также о путях её нормализации и, следовательно, пробиотической метаболических и аутоиммунных заболеваний, в первую очередь, через изменение питания человека.

Роль кишечной микробиоты в поддержании здоровья человека

Установлено, что гомеостаз кишечной микробиоты поддерживает различные функции организма, важные для сохранения и восстановления здоровья [30].

В частности, показано, что микробиота кишечника защищает организм от патогенных микробов, контролирует экспансию жировой ткани, функционирование кишечного барьера, пролиферацию клеток кишечного эпителия, развитие и гомеостаз иммунной системы кишечника, метаболизм глюкозы. Кишечная микробиота вносит вклад в развитие эпителия кишки, увеличивая ангиогенез в кишечнике и увеличивая плотность капилляров в малых ворсинках, а также влияет на физиологию и моторику кишечника, обеспечивая извлечение из пищи энергетического субстрата, способствует формированию энергетического метаболизма [16]. Доказано, что микробиота в дистальных отделах кишечника человека трансформирует полисахариды пищи, не перевариваемые в проксимальных отделах, в перевариваемые компоненты – сахара.

ЦНС может воздействовать на кишечную микробиоту через изменения в моторике ЖКТ, в секреции и проницаемости кишечного барьера. Композиция и активность микробиоты подвержены влиянию со стороны мозга, но есть и петли обратной связи. Бактерии кишечника распознают и синтезируют нейроэндокринные гормоны, и этот факт привёл к появлению гипотезы, что микробиота взаимодействует, в первую очередь, с энтеральной нервной системой хозяина; примерно 500 миллионов нейронов этой системы обеспечивают двустороннюю связь кишечника с ЦНС. Энтеральная нервная система может действовать автономно, и её в одной из публикаций 1999 года даже назвали вторым мозгом. В распоряжении энтеральной нервной системы свыше 30 нейротрансмиттеров, большинство таких же, как в ЦНС, а большое число нейрогормонов, нейротрансмиттеров и их рецепторов являются гомологами тех, что обнаружены в микроорганизмах кишечника. Кроме того, сбалансированная кишечная микробиота действует на метаболизм ксенобиотиков, контролирует плотность костной ткани, ряд метаболических функций, а также развитие мозга и поведение человека [34]. Микробиоту даже называют модулятором пластичности мозга и когнитивных функций. Определённые бактерии, например, *Campylobacter jejuni*, попадающие в ЖКТ, могут негативно влиять на функции мозга и поведение.

Генетические исследования кишечной микробиоты человека показали, что среди здоровых индивидов в их микробиоте обнаруживается большое разнообразие бактериальных видов, и все гены сообщества микроорганизмов в кишечнике (кишечный метагеном) задействованы в ключевых функциях – пищеварения, а также расщепления неперевариваемых ингредиентов пищи, развития и стимуляции иммунной системы пищеварительного тракта хозяина и организма в целом [19]. Если в геноме человека содержится около 22 тысяч генов, кодирующих белки для регуляции метаболизма, то микробиом добавляет ещё около 8 миллионов генов!

В здоровой микробиоте сбалансировано представительство симбионтов (бактерий с обеспечивающими здоровье функциями) и патобионтов (бактерий, потенциально способных стать причиной патологии).

Обзоры и лекции

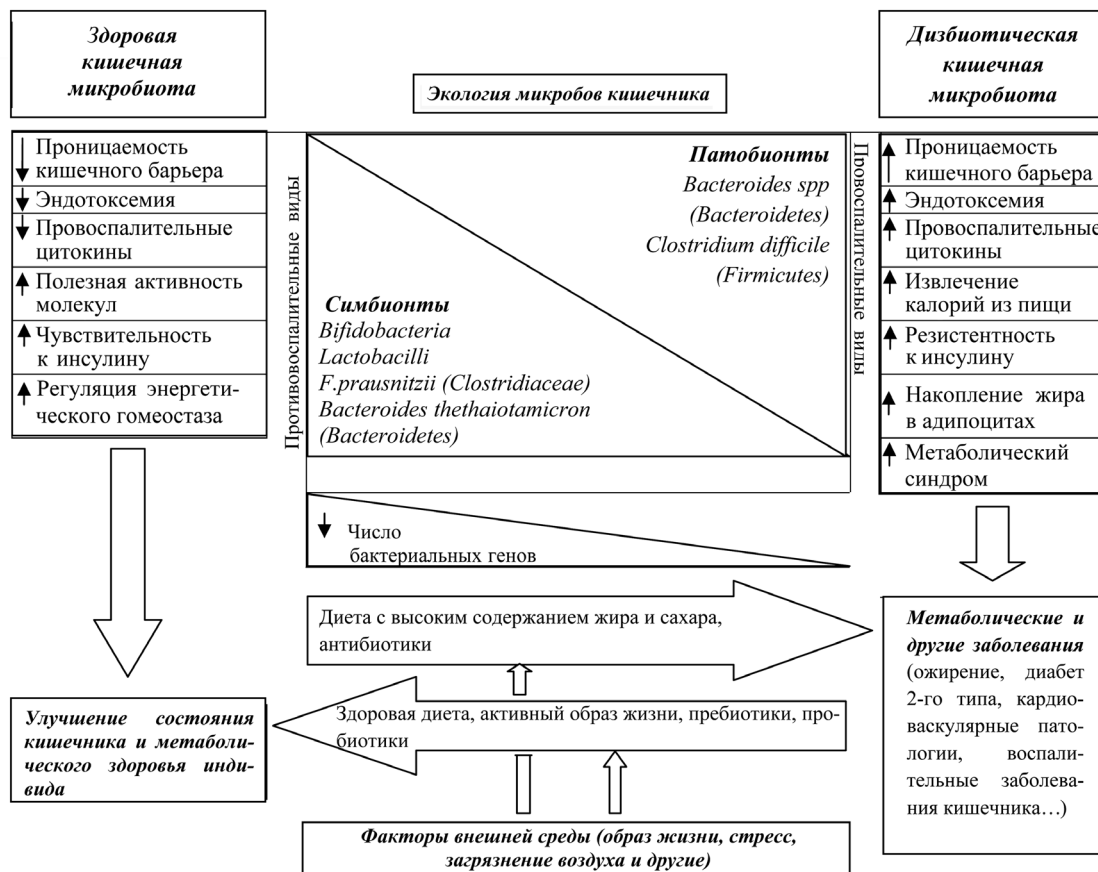


Рис. 1. Влияние сбалансированной кишечной микробиоты, факторов внешней среды и дисбиоза на барьер кишечника и метаболическое здоровье индивидов

Как показано на рис. 1, сбалансированная кишечная микробиота поддерживает оптимальную проницаемость кишечной стенки, способствует уменьшению эндотоксемии, содержания провоспалительных цитокинов, но увеличивает выработку биологически активных полезных молекул (в том числе, жирных кислот короткой цепи, индола) и повышает чувствительность к инсулину. Всё это приводит к улучшению состояния кишечника и метаболического здоровья индивида.

Недавно установлено, что кишечная микробиота вырабатывает активные сигнальные молекулы, которые взаимодействуют с метаболизмом хозяина [27]. Жирные кислоты короткой цепи, например, образуются путём ферментации диетических волокон кишечными бактериями. Их взаимодействие с рецепторами мембран, сопряженными с G-белком, влияет на чувствительность к инсулину в адипоцитах и периферических органах, что контролирует энергетический метаболизм. Кишечную микробиоту рассценивают как фактор своеобразной внешней среды, регулирующей запасы жира в организме. Е. К. Costello с соавторами [11] сделали совершенно справедливый вывод, что для более полного понимания такой сложной экосистемы, как кишечный микробиом, подверженный изменениям под влиянием множества факторов, необходимо привлечение экологической теории.

Результаты многих исследований и их обобщений доказывают также роль микробиоты кишечника в под-

держании энергетического гомеостаза её хозяина [2, 33]. Высказана также интересная гипотеза о роли микробиоты в регуляции аппетита человека и предпочтения определённой диеты, и о существовании обратной связи между состоянием организма, составом микробиоты, интуитивными потребностями индивида в определённой диете и поведенческими реакциями для их удовлетворения [28].

V. Norris с соавторами [28] обратили внимание на то, что наибольшее воздействие на здоровье и поведение индивида, ассоциирующееся со здоровьем, оказывает весь бактериальный ансамбль кишечника, а не отдельные его виды. Кроме того, уже известны некоторые молекулярные механизмы этого воздействия и бактерии, ответственные за его контроль, от метаболического синдрома до сердечно-сосудистых заболеваний, рака и тревожного/депрессивного поведения и аутизма. У пациентов с аутизмом, например, наиболее общим компонентом кишечной микробиоты по сравнению со здоровыми людьми является вид *Desulfovibrio*.

Результаты многочисленных исследований кишечной микробиоты при различных заболеваниях человека, в этиологии или прогрессировании которых она задействована, отмечаются выраженные различия между структурой микробиоты у здоровых людей и при метаболических, иммунных, воспалительных заболеваниях и при раке [5, 15, 23].

Негативные изменения микробиоты кишечника как фактор риска метаболических и аутоиммунных заболеваний человека

Как известно, обмен информацией между органами крайне важен для контроля организмом множества гомеостатических систем. Для некоторых патологических состояний, например, ожирения и диабета 2-го типа, свойственно или исчезновение межорганных связей, или эксцессивное их нарастание, что вносит вклад в развитие этих заболеваний. С прогрессом в молекулярной биологии взаимодействия между изменениями в микробиоте кишечника и нарушениями здоровья человека становятся более очевидными. Многими исследователями прослеживается специфическая роль дисбиоза кишечной микрофлоры в развитии ряда заболеваний и процессов (старения, оксидантного стресса, воспаления, аутоиммунных, нейродегенеративных, метаболических, сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, диабета 2-го типа, колоректального рака, жировой дистрофии печени, инфекционных и неинфекционных заболеваний кишечника и различных нарушений центральной нервной системы), а также изучаются изменения микробиоты под влиянием различных заболеваний по оси «кишечник-микробиота-иммунитет-хозяин», в том числе, при старении [26]. Установлено, что повышенная иммунокомпетентность, толерантность и липидный обмен коррелируют с более высоким содержанием в микробиоте *Lactobacillus* spp. и *Bacteroides fragilis*, а также с присутствием *Bacteroides thetaiotaomicron* [33].

Роль кишечной микробиоты в развитии ожирения и метаболического синдрома

В последнее время исследователи уделяют повышенное внимание к механизмам влияния микробиоты кишечника на нарушение метаболизма и накопление энергии, вкладу изменений в микробном сообществе в развитие и распространение жировой ткани, сопровождающегося устойчивостью к инсулину и вялотекущим воспалением [4, 16]. Ожирение и ассоциированные с ним заболевания носят сейчас во всём мире характер эпидемии, и в связи с полученными доказательствами, что в развитии ожирения важную роль играет дисбиоз кишечной микрофлоры, возникла новая концепция, которую P. D. Cani и N. M. Delzenne [4] назвали «*MicrObesity*» (*Microbes and Obesity*). Как показано на лабораторных животных, кишечная микробиота регулирует биодоступность холина через превращение его в триметиламин, что представляет ещё один путь пополнения запасов печёночных триглицеридов или их избыточного накопления. В одной из публикаций 2016 года были авторы предположили, что кишечная микробиота способствует формированию фенотипа ожирения, вызванного высоким содержанием жира в диете, через регуляцию рецептора жёлчной кислоты, ответственного за её синтез и накопление триглицерида в печени. L. Geurts с соавторами [16] описали несколько идентифицированных ими механизмов, связывающих кишечную микробиоту с развитием

ожирения и ассоциирующихся с ним расстройств. Среди этих механизмов представлена метаболическая эндотоксемия (увеличение в плазме уровня липополисахаридов) как одного из факторов, приводящих к развитию метаболического воспаления и устойчивости к инсулину, о чём писали ранее и другие исследователи [4]. Нарастающее количество получаемых исследователями данных подтверждают, что кишечная микробиота вносит вклад в начало воспалительного процесса, характеризующего эти метаболические расстройства через механизмы, ассоциирующиеся с дисфункциями барьера кишечника. В свою очередь, хроническое воспаление является фоном, который способствует развитию связанных с ожирением заболеваний. Считается, что инициатором воспалительных процессов, связанных с началом ожирения и резистентности к инсулину, являются образующиеся в клеточной мембране Грам-отрицательных бактерий микробиоты кишечника липополисахариды, которые представляют собой эндотоксины. Липополисахариды способны проникать через слизистую оболочку кишки, например, вместе с хиломикронами – липопротеинами, ответственными за перенос диетических триглицеридов и холестерина из кишечника в плазму крови. После проникновения в системный кровоток липополисахариды инфильтрируют ткани печени или жировую ткань, иницируя иммунную реакцию. У здорового человека в системном кровотоке обнаруживается низкая концентрация липополисахаридов, но она достигает высокого уровня у индивидов с ожирением. Именно такая ситуация и получила название эндотоксемии. Установлено, что при насыщенной жирами диете кишечная микробиота модифицируется, что приводит к нарастанию проницаемости кишки и повышению системного уровня бактериальных продуктов, таких как липополисахариды, причём, сразу после приёма жирной пищи. У пациентов с диабетом 2-го типа выявлено большее нарушение метаболизма липопротеинов, снижение катаболизма липополисахаридов и более выраженное воспаление, связанное с эндотоксемией. У людей с ожирением или с дистолерантностью к глюкозе уровень циркулирующего эндотоксина был на 20% выше, чем у худощавых индивидов, а при диабете 2-го типа – на 125% выше! Уровень циркулирующего эндотоксина ассоциировался также с повышенной концентрацией TNF- α и IL-6 в адипоцитах.

C. L. Boulangé с соавторами [2] выдвинули гипотезу, что специфические метаболические дисрегуляции на уровне различных органов (кишечника, жировой ткани, мышц, печени и мозга) происходят при изменениях в микробиоте кишечника в контексте оси «кишечник – жировая ткань – периферические органы – мозг». Ряд исследований, проведенных несколько ранее и обобщённых в обзоре этих авторов, показали, что кишечная микробиота может вносить вклад в развитие устойчивости к инсулину, в вялотекущее воспаление, нарушение иммунных функций и накопление жира в тканях через множество молекулярных взаимодействий с организмом хозяина, и поэтому способ-

Обзоры и лекции

на быть инициатором ожирения и метаболических и аутоиммунных заболеваний. Кишечная микробиота недавно стала считаться ключевым внешнесредовым фактором в развитии метаболических заболеваний, она даже рассматривается как отдельный, незаслуженно игнорируемый эндокринный орган, который через молекулярное взаимодействие с организмом хозяина вовлечён в поддержание в нём энергетического гомеостаза и стимуляцию иммунитета [7]. Сдвиг в составе кишечной микробиоты, вызванный экстремальными факторами, может приводить к драматическим изменениям в симбиотических взаимоотношениях между кишечными бактериями и организмом хозяина, что является основой развития резистентности к инсулину и метаболических заболеваний, в частности, через вялотекущее воспаление [26]. Хроническое воспаление у индивидов с ожирением способствует клинической прогрессии метаболического синдрома и обусловленных ожирением патологий, таких как диабет 2-го типа и неалкогольная жировая дистрофия печени. Представленные данные свидетельствуют о важной роли опосредованных липополисахаридами воспалительных сигнальных путей при ожирении и связанными с ним патологиями, подытоживают соответствующий раздел своего обзора С. L. Boulangé с соавторами [2].

Сопоставление микробиоты у людей с нормальной массой общего жира и с ожирением показало, что при ожирении её состав в дистальных участках кишечника, судя по разнице в содержании *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, различается, причём соотношение количества этих типов микроорганизмов коррелирует с фенотипом ожирения независимо от диеты. Возврат к питанию со сбалансированным количеством жира и низкокалорийной диете с ограничением потребления

карбогидратов нормализует соотношение *Firmicutes* : *Bacteroidetes*. Результаты собственных и других исследований позволили Е. Le Chatelier с соавторами [23] заключить, что снижение пропорции *Bacteroidetes* : *Firmicutes*, выявленное у людей с ожирением, приводит к более эффективному гидролизу неперевариваемых полисахаридов в просвете кишечника и большему извлечению энергетических субстратов из пищи, чем у худощавых людей. Кишечная микробиота людей с ожирением и с нормальной массой жира различным образом реагирует на содержание калорий в диете [23]. Абсорбция нутриентов индуцирует сдвиг в составе кишечной микробиоты у людей без ожирения, увеличивая относительное содержание *Firmicutes* и уменьшая *Bacteroidetes*. У индивидов с более низким общим количеством микробных генов (сниженным разнообразием входящих в микробиоту видов), оказалось выше число генов, ассоциирующихся с оксидантным стрессом [23].

Обобщённое влияние дизбиотической кишечной микробиоты на кишечник и инициацию функциональных нарушений и здоровья человека можно представить следующим образом (рис. 1, справа). Сдвиг в сторону дизбиоза вызывается уменьшением числа симбионтов и/или увеличением в их пропорции патобионтов, что провоцируется влиянием внешних факторов (диеты, стресса, антибиотиков, инфекций). Низкое число генов также ассоциируется с изменёнными функциями кишечных микробов и дизбиозом и связано с нарастанием накопления жира, воспалением, индуцированным липополисахаридами, с резистентностью к инсулину, ожирением и метаболическим синдромом. Индивиды с такими характеристиками кишечной микробиоты в большей мере подвержены метаболическим болезням.

С. L. Boulangé с соавторами [2] обобщили проведенные в разных научных центрах исследования и вы-



Рис. 2. Метаболические и иммунные взаимодействия с микробиотой кишечника хозяина при ожирении и метаболическом синдроме

явили несколько механизмов, связывающих изменённую кишечную микробиоту, энергетический метаболизм и иммунные реакции хозяина с ожирением и метаболическим синдромом (рис. 2).

Роль кишечной микробиоты в развитии жировой дистрофии печени

Неалкогольная жировая дистрофия печени (НАЖДП) – главное клиническое последствие ожирения и метаболического синдрома, ассоциирующееся также с питанием человека. Недавние модельные исследования связали кишечную микробиоту с развитием этой патологии через ось кишечник-микробиота-печень. На фоне избыточного роста бактерий в кишечной микробиоте и увеличения проницаемости кишечного барьера, что наблюдается и у пациентов с НАЖДП, производимый бактериями эндотоксин (липополисахарид) попадает через воротную вену в печень, где активирует соответствующие рецепторы и их цитокины и хемокины, приводя к развитию или прогрессированию НАЖДП. В результате анализа полученных данных эти исследователи, а также [3] отмечают, что в связи с ограниченным числом данных по человеку роль кишечной микробиоты в патогенезе НАЖДП ещё открыта для дискуссии, хотя уже начато использование пребиотиков и пробиотиков для модифицирования кишечной микробиоты как превентивной и лечебной стратегии при этом заболевании.

Микробиота кишечника и аутоиммунные заболевания

V. L. Cantarel с соавторами [5] при анализе данных литературы отметили, что кишечная микробиота имеет межличностные особенности в разнообразии составляющей её микрофлоры у здоровых людей, и продемонстрировали изменения микробиома при различных заболеваниях, в частности, аутоиммунных. В цитируемом исследовании было выявлено, что у женщин с рассеянным склерозом и недостаточным поступлением в организм витамина D, на фоне частичного совпадения бактериального сообщества кишечника при этом заболевании и у здоровых людей представленность некоторых её компонентов, включая *Faecalibacterium*, была ниже, чем у здоровых.

Кишечная микробиота женщин с рассеянным склерозом, не получавших лечения специфическим иммуномодулятором Копаксоном (Glatiramer acetate), отличалась по своему составу от микробиоты на фоне лечения, в том числе, по *Bacteroidaceae*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Lactobacillaceae*, *Clostridium*. По сравнению с другими группами, у нелеченных пациенток было высокое содержание *Accermansia*, *Faecalibacterium* и *Soprococcus* генераций после получения пищевых добавок с витамином в течение 3 месяцев. Авторы сделали предварительный вывод, что рассеянный склероз (аутоиммунное заболевание) ассоциируется с изменением состава кишечной микробиоты по многим её компонентам, а нормализация витамина D может вызвать её позитивную модификацию.

Взаимодействия кишечной микробиоты с организмом человека при синдроме раздражённого кишечника

Как известно, синдром раздражённого кишечника (СРК) – широко распространённое во всём мире функциональное нарушение, при котором наблюдается не только изменение моторики и сенсорики кишечника, но и аберрантное восприятие мозгом висцеральных проявлений. Предполагают, что это вносит вклад в генезис симптомов СРК, но поиск их подлежащей этиологии пока что не вполне успешен, отмечают N. P. Nylandc соавторами [20]. Ведущей причиной СРК однозначно считается изменение состава микробиоты кишечника, а также нарушение механизмов защиты организма в целом и кишечника, в частности, против внедрения и распространения болезнетворных микробов, что подтверждается клинически реакциями на антибиотики и пробиотики, которые модифицируют микробиоту. Состав микробиоты при СРК отличается от микробных популяций в кишечнике здорового человека. Например, у пациентов с СРК выявлено значительно более высокое содержание в микробиоте *Enterobacteriaceae* и более низкий уровень генерации *Fecalibacterium*. Изменённый состав кишечной микробиоты при СРК ассоциировался со значительным нарастанием патогенных разновидностей бактерий и уменьшением количества полезных бактериальных групп, а также снижением разнообразия микробиоты. Альтерации барьерной функции эпителия кишечника вплоть до изменений в микробиоте играют центральную роль в генерации и поддержании иммунного ответа организма человека как в пределах кишечника, так и вне его [20]. Недавно при СРК идентифицировано несколько восприимчивых генов, которые вовлечены в формирование врождённого иммунитета, опознавание бактерий, а также в поддержание интегральности барьера кишечника. K. N. Lee и O. Y. Lee [24] считают, что патогенез СРК мультифакторный, и в нём играют роль психологические, генетические и внешнесредовые факторы, нарушения моторики кишечника, висцеральная гиперчувствительность и изменённая кишечная микробиота. По мнению этих исследователей центральные механизмы, объясняющие роль микробиоты в развитии СРК, включают не только изменения в составе микробной флоры кишечника, но и нарушения метаболической её активности, иммунную реакцию слизистой оболочки кишечника, воспаление, повышенную проницаемость кишки и повреждённую барьерную функцию её эпителия. Именно микробиота провоцирует сенсомоторные нарушения и негативные изменения в оси «кишечник-микробиота-мозг».

Однако нельзя забывать, что кишечная микробиота обладает двойственной природой – патогенной и протекторной в сложном взаимодействии между микробами и организмом хозяина [21]. Так, например, некоторые энтеропатогены (*Micobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, *Veresinia* spp., *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* spp., *Campylobacter concisus*), которые в больших количествах обнаруживаются при СРК, вносят

вклад в его патогенез, но нет данных, что эти патогенные микроорганизмы являются причиной СРК. Другие бактерии (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium* spp., синантроп *Bacteroides fragilis*) способны вызвать иммуносупрессивную реакцию, тем самым реализуя защиту против СРК. Бактерии могут также повышать функцию эпителиального барьера кишечника, стимулируя секрецию слизи и выработку определённых метаболитов [21]. Таким образом, взаимодействие экосистемы микробиоты кишечника с экосистемой организма может или приглушить патогенность микробов, или даже включить функцию защиты, снизить воспаление и поддержать гомеостаз кишечника. В связи с этим поиск эффективных путей модуляции кишечной микробиоты через изменение внешних факторов, например, диеты, может привести к формированию комплексной стратегии управления СРК (наряду с использованием при необходимости антибиотиков, пробиотиков и противовоспалительных средств).

Кишечная микробиота и рак

В последние годы исследования онкологов, гастроэнтерологов и микробиологов роли кишечной микробиоты в развитии рака позволили заключить, что она является ключевым элементом в этиологии онкологических процессов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), особенно колоректального рака (КРР) [15, 32, 40]. Появились также данные о влиянии микробиоты кишечника на риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [35]. Судя по результатам многих исследований, унифицированный состав кишечной микробиоты, например, при КРР ещё не идентифицирован, её гетерогенность может быть вызвана различиями в реакции на рак как микробиоты, так и организма хозяина. В. Flemmer с соавторами [15] в проспективной серии изучали микробиоту проксимального и дистального отделов толстой кишки и экспрессию бактериальных генов, задействованных в прогрессировании КРР и в иммунной реакции на него у 50 здоровых людей, у 50 человек после операций по поводу КРР и у 21 пациента с полипами толстого кишечника. Установлено, что состав кишечной микробиоты у пациентов с КРР и у здоровых людей различается, а её изменения при раке не ограничиваются участком опухоли. Однако выявлены различия в модуляциях состава микробиоты кишечника при проксимальном и дистальном КРР. В целом количество таких бактерий, как *Bacteroidetes Cluster 1* и *Firmicutes Cluster 1* при КРР была снижена, тогда как *Bacteroidetes Cluster 2* и *Firmicutes Cluster 2*, *Pathogen Cluster* и *Prevotella Cluster* определялись в изобилии.

В одном из обзоров [32] автор подытожила фундаментальные и клинические данные, что позволило сделать заключение, что колоректальный карциногенез может быть поддержан кишечной микробиотой через комплекс различных механизмов, но для их более полного выявления требуются дальнейшие исследования. Ряд ведущих механизмов включают про-туморогенные воспалительные реакции, индуцированные дизбиотической микробиотой, вызванные

воспалением и повреждением тканей, а также экспансию бактерий, которые скрывают специфические вирулентные свойства микробиоты по развитию рака.

Микробиота может также предупреждать процесс карциногенеза, инициируемый, например, повреждением эпителия кишки. Кишечная микробиота способна обеспечивать заживление эпителия и восстановление функции кишечного барьера. Основные же механизмы, по которым синантропные бактерии подавляют карциногенез в толстом кишечнике, включают индукцию иммуносупрессивных реакций, детоксикацию карциногенов и выработку подавляющих рак метаболитов.

Функционирование оси «кишечник-микробиота-печень» объясняет ряд ключевых патофизиологических механизмов, ответственных за развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [35]. Высокий уровень эндотоксемии в крови при заболеваниях печени (например, вирусном гепатите и циррозе печени), поддерживаемый увеличенной массой кишечной микробиоты, повреждённым барьером кишечника и проникновением через него большого количества токсических бактериальных продуктов в печень, способствует нарастанию воспаления, дальнейшему повреждению гепатоцитов и инициации и прогрессированию ГЦК. Авторы заключили, что для предупреждения и лечения ГЦК могут быть использованы пробиотики, так как они способны уменьшить число компонентов кишечной микробиоты и тем самым снизить выраженность эндотоксемии. В целом модуляция кишечной микробиоты пробиотиками представляет новый путь для профилактики и терапевтического воздействия при ГЦК.

Микробиота кишечника как мишень лечебных и профилактических воздействий

В последние годы особенно ярко проявился сдвиг в изучении кишечной микробиоты человека от концепции «нормальной» микробиоты в направлении понимания сложности микробных сообществ в организме человека, их индивидуальности и функциональных свойств, не только обеспечивающих здоровье, но и влияющих на развитие заболеваний [10, 15, 17, 266, 35].

Изучение метаболических, сигнальных и иммунных взаимодействий между кишечной микробиотой и организмом хозяина, и как эти взаимодействия модулируют мозг, мышцы, печень и кишечные функции, позволило сформулировать концепцию терапевтической манипуляции с микробиотой для предупреждения заболеваний или борьбы с ними [27]. В частности, селекция специфических микробных штаммов и расширение экологии кишечной микробиоты представляет терапевтический подход для контроля потребления энергии организмом хозяина и уменьшения распространённости ожирения и метаболического синдрома. Фекальная трансплантация – это эффективный путь восстановления экосистемы кишечной микробиоты после употребления антибиотиков или при борьбе с кишечной инфекцией, вызванной *Clostridium difficile*; этот способ может быть использован и как терапевтическое воздействие при воспалительных заболеваниях кишечника [9, 25]. После пересадки фекальной

микробиоты от здоровых худощавых индивидов пациентам с метаболическим синдромом у последних снижался уровень триглицеридов натошак и повышалась чувствительность к инсулину. Пересадка микробиоты может помочь и в борьбе с ожирением и кишечными инфекциями, но установление механизмов этого влияния у человека требует дополнительных исследований [2].

Установлено, что взаимоотношения между кишечной микробиотой, генетическими особенностями её хозяина и диетой модулируют предрасположенность к ожирению и метаболическому синдрому [37]. Однако L. Boulangé с соавт. [2] подчёркивают сложность исследования у человека комплексного взаимодействия между диетой, возрастом, внешней средой и генетическими особенностями в модуляции экосистемы кишечной микробиоты. Но, тем не менее, другие авторы утверждают, что трансформация кишечной микробиоты путём изменения диеты может стать главной стратегией в контроле пандемии ожирения [6, 13].

Так, например, L. Geurts с соавторами [6] описали влияние на микробиоту кишечника различных непевариваемых в проксимальных отделах ЖКТ компонентов пищи человека, но ферментирующихся микрофлорой дистальных регионов толстого кишечника. Эти «непитательные» компоненты пищи (пребиотики), к которым относятся, например, фруктаны (так называемые невосстанавливающие или запасающие полисахариды), арабиноксиланы, хитиновые глюканы и другие, повышают биологическую активность нормальной микрофлоры кишечника и приводят к нормализации регуляции метаболизма. В ответ на употребление с пищей фруктанов у человека начинается пролиферация тех разновидностей *Bacterioidetes*, которыми используются эти фруктаны, причём фруктаны могут синтезироваться не только растениями, употребляемыми в пищу, но и рядом бактерий (*Bacillus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*). Фруктаны в наиболее значимых количествах находятся в ядрах очень молодого ячменя (22%), топинамбуре (16–20%), чесноке (17,4%), луке (до 10,1%) и относятся к пребиотикам. Пребиотики содержатся также в хлебе, фасоли, горохе, бананах. В целом пребиотиками называют компоненты пищи, благоприятно действующие на селективную стимуляцию роста и/или активности одного или нескольких видов бактерий, находящихся в толстой кишке. Пребиотики состоят из олигосахаридов или полисахаридов короткой цепи. Олигосахариды, находящиеся в молоке, трансформируются кишечной микробиотой в жирные кислоты короткой цепи и обеспечивают пролиферацию ряда синантропных бактерий в толстой кишке. Например, инулин стимулирует рост бифидобактерий, что коррелирует с увеличением толерантности к глюкозе, улучшением индуцированной глюкозой секреции инсулина и уменьшением воспаления. Как показано в исследованиях на лабораторных животных, употребление пребиотиков ассоциируется также с уменьшением уровня липидов в печени, почках и плазме – снижением липогенной активности и увеличением липолиза. Доказано, что у людей с ожи-

рением пребиотиков модулируют фекальную микробиоту и иммунные функции.

Пребиотики – это живые микроорганизмы, которые используются как пищевые добавки, благотворно действующие на организм хозяина, улучшая баланс микроорганизмов в тонком кишечнике и изменяя структуру микробиоты в отделах толстого кишечника. Как показано на моделях экспериментальных животных, такие бактериальные виды, как *Bifidobacterium* spp., принимаемые в составе пищевых добавок, наряду с другими эффектами улучшают гомеостаз глюкозы, снижают избыточный вес, а также массу жира, и восстанавливают индуцированную глюкозой секрецию инсулина при высоко-жировой диете. У человека исследования воздействия пребиотиков также выявили их позитивный эффект на метаболизм глюкозы при ожирении.

P. D. Cani и N. M. Delzenne [4] отметили, что внедрение пребиотической и пробиотической терапии является перспективным «фармако-нутриционным подходом» к реверсии метаболических изменений в организме, связанных с дизбиозом, наблюдаемым при ожирении, а S. Prakash с соавторами [30] сделали заключение, что кишечная микробиота человека является легитимной терапевтической (добавим, и превентивной, а также предиктивной) мишенью для предупреждения и лечения ряда заболеваний человека, в том числе, при старении. Благоприятно действующий метод использования пребиотиков и пробиотиков для коррекции взаимоотношений между микробиотой и метаболизмом хозяина при ожирении и метаболическом синдроме, а также для его профилактики с учётом зависимости от генетических, внешнесредовых влияний и кишечной микробиоты, продолжает интенсивно разрабатываться в настоящее время [22, 37].

Влияние диеты на микробиоту человека

Вклад паттерна диеты в композицию микробиоты кишечника в последнее время привлекает особое внимание исследователей [10, 13, 14, 17, 18]. Привычная диета – главная сила, которая формирует состав и активность микробиоты кишечника, что становится очевидным при альтерациях в микробиоте после кардинальных изменений в диете или её отмене. Микробиота быстро реагирует на модификации диеты модуляцией относительных пропорций микроорганизмов, составляющих их сообщество в кишечнике, что, в свою очередь, влияет на продукцию микробами дието-зависимых метаболитов [39]. Возможно, что сезонными изменениями состава диеты можно объяснить и сезонные вариации в кишечном микробиоме человека. Компоненты пищи, например волокна, не перевариваемые энзимами человека, обеспечивают субстрат для метаболизма определённых микроорганизмов кишечной микробиоты, а так как разные бактерии специализированы на ферментации различных субстратов, комплексная диета может обеспечить широкий набор рост-стимулирующих и рост-подавляющих специфических фенотипов факторов. Кроме полезной для человека ферментативной способности кишеч-

ной микробиоты толстого кишечника в отношении неперевариваемых пищевых волокон, конечные продукты бактериального метаболизма, особенно витамины и жирные кислоты короткой цепи, жизненно важны для здоровья человека.

Как известно, длительно поддерживаемая и ставшая привычной вегетарианская/веганская диета (строгая вегетарианская диета) ассоциируется со сниженным риском многих заболеваний, провоцируемых «Западным» образом жизни. Недавно проведенное анкетирование 1475 участников опроса (из них 104 вегана) показало, что веганская диета получила самые высокие баллы по используемым шкалам, в том числе, по шкале Средиземноморской диеты (СЗМР-диеты), а не ограничиваемая ничем диета смешанного питания – самые низкие. Как было отмечено в одном из обзоров [17], веганская диета представляет собой диетическую стратегию поддержания хорошего здоровья и контроля большого диапазона заболеваний – от патологии ССС до рака. Результаты многих исследований подтверждают, что любая диета (состав её нутриентов) влияет на кишечную микробиоту, изменения которой воздействуют на метаболом (меняющийся полный набор низкомолекулярных метаболитов, формирующий метаболический профиль организма), и вследствие этого связывают диету, микробиоту и здоровье человека [10]. Механизм, по которому веганская диета оказывает протекторное воздействие против метаболических и воспалительных заболеваний, может быть ассоциирован с уникальным профилем кишечной микробиоты, формирующимся при этом паттерне питания [17]. При сравнении состава кишечной микробиоты здоровых горожан, строго придерживающихся растительной пищи (веганов), с типичными «всеядными» представителями Западного паттерна питания были установлены значительные различия [39]. Авторы подметили интересную деталь – метаболом веганов существенно отличается от потребляющих смешанную пищу, но постоянное употребление в пищу ферментируемого субстрата сельскими жителями-веганами не ассоциируется с высоким уровнем жирных кислот короткой цепи в фекалиях, как это наблюдалось при 10-дневных контрольных сериях с изменением питания. В исследовании, проведенном в Италии, при преимущественном или исключительном употреблении растительной пищи в нижних отделах толстого кишечника кроме увеличения уровня выделяемых из организма жирных кислот короткой цепи выявлено большее количество *Prevotella* и некоторых расщепляющих волокна *Firmicutes* [14]. Число веганов, у которых при употреблении в пищу соевых продуктов в течение 10 дней кишечной микробиотой продуцировался метаболит эквол, было меньше, чем среди постоянно питающегося ими населения Азии [39]. При использовании низко-жировой, но с высоким содержанием углеводов, диеты в течение 10 дней группой людей с *Bacteroides* энтеротипом не произошло его изменение на *Prevotella* энтеротип. Эти исследования позволили их авторам сделать практически важный вывод, что влияние паттерна диеты на состав

кишечной микробиоты (её энтеротип) и обусловленный диетой метаболизм микробов кишечника во многом зависит от длительности диетических предпочтений, и, по-видимому, возможно развитие адаптации микробиоты к диете.

Высокий уровень предпочтения *Средиземноморской диеты* (СЗМД), как недавно показали F. De Filippis с соавторами [14], позитивно влияет на кишечную микробиоту и ассоциированный с ней метаболом. Употребление необработанной растительной пищи, полифенолов и/или волокон сопровождается сверх-регуляцией кишечного микробиома человека с позитивным эффектом на здоровье [36].

Диета же с большим содержанием жира или углеводов (Западного типа), но не диета, богатая фруктами и волокнами, активирует системную секрецию липополисахаридов – факторов эндотоксемии.

В книге K. Tuohy, D. Del Rio [36] для выбора оптимальной диеты для обеспечения здоровья кишечника и нормального состава его микробиоты было сформулировано правило “трёх П”, отражающее необходимость содержания в повседневной диете человека пробиотиков, пребиотиков и полифенолов.

Влияние внешнесредовых факторов риска на кишечную микробиоту

Влияние недиеетических факторов образа жизни индивида на кишечную микробиоту долгое время игнорировалось, однако ситуация постепенно улучшается. Недостаточную физическую активность относят в наши дни к факторам риска (ФР) изменений кишечной микробиоты, развития КРР и ожирения, так как дефицит движения вызывает существенный сдвиг в популяции микробиоты кишечника [8]. Курение также является ФР КРР, а кроме того, приводит к увеличению количества *Bacteroides-Prevotella* как у пациентов с болезнью Крона, так и у здоровых людей, что повышает у них риск этого заболевания. Стресс влияет на моторику кишечника через ось «кишечник-мозг», что может изменять профиль кишечной микробиоты, уменьшая количество потенциально полезных *Lactobacillus*. Токсичные частицы, загрязняющие воздух и оседающие на слизистой ротовой полости, глотки, а также в верхних дыхательных путях, могут попадать в кишечник при глотании и вызывать ответную реакцию на них кишечной микробиоты и воспалительные заболевания кишечника [1] факторы, например, социальные стрессоры, приводят к значительным изменениям в структуре микробного сообщества в слепой кишке, снижая количество *Bacteroides* и повышая содержание *Clostridium*. Кроме того, при действии стрессоров происходит увеличение циркуляции интерлейкина-6 (IL-6), коррелирующее с изменением пропорций *Coprococcus*, *Pseudobutyrvivrio* и *Dorea*. На состав микробиоты кишечника влияют и климато-географические особенности мест проживания людей, а также сезон года [12], изменение рабочей нагрузки или циркадианная дезорганизация при дальних перелётах [38].

Большинство этих ФР являются управляемыми, что может нивелировать их действие на кишечный микро-

биом и, тем самым, предупредить его нарушение и развитие отклонений в состоянии здоровья индивида.

В заключение отметим, что приведенные обобщения по роли кишечного микробиома для здоровья человека хорошо вписываются в проблему экологии человека, в том числе, эндозкологии. Надеемся, что данная статья привлечёт к этому направлению ещё большее внимание теоретиков и клиницистов, что позволит углубить разработку превентивных мероприятий по отношению к дисбиозу кишечной микробиоты, значимость которых для здоровья человека трудно переоценить. Подобные исследования расширяют границы понимания феномена здоровья человека в аспекте эндозкологии и открывают перспективы развития биотерапии.

Литература

1. *Beamish, L. A., Osornio-Vargas A. R., Wine E.* Air pollution: an environmental factor contributing to intestinal disease // *J. Crohns Colitis.* – 2011. – № 5. – P. 279–286.
2. *Boulangè, C. L., Neves A. L., Chilloux J. et al.* Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease // *Genome Med.* 20 April. – 2016. – Vol. 68. – P. 42–63.
3. *Boursier, J., Diehl A. M.* Implication of gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease // *PLoS Pathol.* – 2015. – Vol. 11, № 1. – P. e1004559.
4. *Canì, P. D., Delzenne N. M.* The gut microbiome as therapeutic target // *Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 130, № 2. – P. 202–212.
5. *Cantarel, B. L., Waubant E., Chehoud C. et al.* Gut microbiota in multiple sclerosis // *JIM.* 15 Dec. 2015.
6. *Chassaing, B., Gevirth A. T.* Has provoking microbiota aggression driven the obesity epidemic? // *Bioessays.* – 2016. – Vol. 38. – P. 122–128.
7. *Clarke, G., Stilling R. M., Kennedy P. J. et al.* Gut microbiota: the neglected endocrine organ // *Mol. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 28. – P. 1221–1238.
8. *Clarke, S. F., Murfy E. F., O'Sullivan O. et al.* Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity // *Gut.* – 2014. – Vol. 63. – P. 1913–1920.
9. *Colman, R. J., Rubin D. T.* Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis // *J. Crohns Colitis.* – 2014. – Vol. 8. – P. 1569–1581.
10. *Conlon, M. A., Bird A. R.* The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health // *Nutrients.* – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 17–44.
11. *Costello, E. K., Stagaman K., Dethlefsen L. et al.* The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome // *Science.* – 2012. – Vol. 336, № 6086. – P. 1255–1262.
12. *Davenport, E. R., Mizrahi-Man O., Michelini K. et al.* Seasonal variation in human gut microbiome composition // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – P. e90731.
13. *David, L. A., Maurice C. F., Carmody R. N. et al.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome // *Nature.* – 2014. – Vol. 505. – P. 559–563.
14. *De Filippis, F., Pellegrini N., Vannini L. et al.* High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome // <http://gut.bmj.com/content/early/2015/09/03/gutjnl-2015-309957?trendmd-shared=0>.
15. *Flemer, B., Lynch D. B., Brown J. M. R. et al.* Tumor-associated and non-tumor associated microbiota in colorectal cancer // *Gut.* Published on line first 18 March 2016.
16. *Geurts, L., Neyrinck A. M., Delzenne N. M. et al.* Gut microbiota controls adipose tissue expansion, gut barrier and glucose metabolism: novel insights into molecular targets and interventions using prebiotics // *Benef. Microbes.* – 2014. – Vol. 5, № 1. – P. 3–17.
17. *Glick-Bauer, Yeh M.-Ch.* The health advantage of a vegan diet: exploring the gut microbiota connection // *Nutrients.* – 2014. – Vol. 6, № 11. – P. 4822–4838.
18. *Graf, D., Di Cagno R., Fåk F. et al.* Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota // *Microbial Ecology in Health and Disease.* – 2015. – Vol. 26, Issue 26164. – 11 p.
19. *Hooper, L. V., Littman D. R., Macpherson A. J.* Interactions between the microbiota and the immune system // *Science.* – 2012. – Vol. 336. – P. 1268–1273.
20. *Hyland, N. P., Quigley E. M., Brint E.* Microbiota-host interactions in irritable bowel syndrome: epithelial barrier, immune regulation and brain-gut interactions // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 27. – P. 8859–8866.
21. *Kamada, N., Seo S. U., Chen G. Y., Núñez G. et al.* Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease // *Nat. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 13. – P. 321–335.
22. *Kobylak, N., Conte C., Cammarota G. et al.* Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view // *Nutr. Metab. (Lond.).* – 2016. – Vol. 13. – 14 p.
23. *Le Chatelier, E., Nielsen T., Qin J., et al.* Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers // *Nature.* – 2013. – Vol. 500. – P. 541–546.
24. *Lee, K. N., Lee O. Y.* Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 27. – P. 8886–8897.
25. *Li, J. T., Cai H. F., Wang Z. H. et al.* Systematic review with meta-analysis: long-term outcomes of faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 43. – P. 445–457.
26. *Marchesi, J. R., Adams D. F., Flava F. et al.* The gut microbiota and host health: a new clinical frontier // *Gut.* – 2016. – Vol. 65. – P. 330–339.
27. *Nicholson, J. K., Holmes E., Kinross J. et al.* Host-gut microbiota metabolic interactions // *Science.* – 2012. – Vol. 336. – P. 1262–1267.
28. *Norris, V., Molina F., Gewirtz A. T.* Hypothesis: Bacteria control host appetites // *J. Bacteriol. Febr.* – 2013. – Vol. 195, № 3. – P. 411–416.
29. *Paul, B., Barnes S., Demark-Wahnefried W. et al.* Influences of diet and the gut microbiome on epigenetic modulation in cancer and other diseases // *Clin. Epigenetics.* – 2015. – Vol. 7. – P. 112–129.
30. *Prakash, S., Rodes L., Coussa-Charley M., Tomaro-Duchesneau C.* Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics // *Biologics.* – 2011. – Vol. 5. – P. 71–86.
31. *Rodrigues, J. M., Murphy K., Stanton C. et al.* The composition of the gut microbiota throughout life, with emphasis on early life // *Microb. Ecol. Health Dis.* – 2015. – Vol. 26. – Art. 26050.
32. *Serban, D. E.* Gastrointestinal cancers: influence of gut microbiota, probiotics and prebiotics // *Cancer Letters.* April 10. – 2014. – Vol. 354, Issue 2. – P. 258–370.
33. *Serikov, I., Shannon L., Russell L. et al.* Gut microbiota in health and disease // *Physiological Reviews.* – 1 July 2010. – Vol. 90, № 3. – P. 859–904.
34. *Sommer, F., Bäckhed F.* The gut microbiota – masters of host development and physiology // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2013. – Vol. 11. – P. 227–238.
35. *Tao, X., Wang N., Qin W.* Gut microbiota and hepatocellular carcinoma // *Gastrointestinal Tumors.* – 2015. – Vol. 2, № 1. – P. 33–40.

Обзоры и лекции

36. *Tuohy, K., Del Rio D. eds. Diet-microbe interactions in the gut. Effects on human health and disease. Elsevier Science Publishing Co. Inc. 2014.*

37. *Ussar, S., Griffin N. W., Bezy O. et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet modulate the predisposition to obesity and metabolic syndrome // Cell. Metab. – 2015. – Vol. 22. – P. 516–530.*

38. *Voigt, R. M., Forsyth C. B., Green S. J. et al. Circadian disorganization alters intestinal microbiota // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. – P. e97500.*

39. *Wu, G. D., Compher Ch., Chen E. Z. et al. Comparative metabolomics in vegan and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production // Gut. 2014. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308209.*

40. *Zitroge, L., Galluzzi L., Viaud S. et al. Cancer and the gut microbiota: an unexpected link // Sci. Translat. Med. 21 Jan. – 2015. – Vol. 7, Issue 271.*

Поступила 22.06.2016 г.