

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.34-008.8:616-092

Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Богородская С.Л.

## МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА. РОЛЬ В РАЗВИТИИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЙ

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», 664003, г. Иркутск

*Микробиота кишечника является неотъемлемой частью каждого индивидуума. Она характеризуется сложной иерархической структурой, различными межвидовыми соотношениями. Микрофлора кишечника выполняет ряд жизненно важных функций, обеспечивая гомеостаз организма. Анализ цитируемых работ показал, что изменение количественного и видового состава микробиоты может приводить к возникновению различных патологических состояний (воспалительные заболевания кишечника, атеросклероз, метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет 2-го типа). При дисбалансе для коррекции метаболических нарушений необходимо учитывать состояние защитных сил организма, а также воздействовать на микрофлору кишечника.*

**Ключевые слова:** микрофлора кишечника; микробиота; воспалительные заболевания кишечника; атеросклероз; метаболический синдром; ожирение; сахарный диабет 2-го типа.

**Для цитирования:** Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Богородская С.Л. Микробиота кишечника. Роль в развитии различных патологий. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(10): 723-726. DOI:10.18821/0869-2084-2016-61-10-723-726  
*Kuznetsova E.E., Gorokhova V.G., Bogorodskaya S.L.*

THE MICROBIOTA OF INTESTINE. THE ROLE IN DEVELOPMENT OF VARIOUS PATHOLOGIES

The Irkutskii research center of surgery and traumatology, 664003 Irkutsk, Russia

*The microbiota of intestine is an integral part of every individual. The microbiota is characterized by convoluted hierarchic structure and various inter-species relationships. The microflora of intestine implements number of vitally important functions, maintaining homeostasis of organism. The analysis of quoted publications demonstrated that alteration of qualitative and species-specified compound of microbiota can result in development of various pathologic conditions (inflammatory diseases of intestine, atherosclerosis, metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus type II). Under imbalance and adjustment of metabolic disorders the conditions of defence forces of organism are to be counted and effecting on microflora of intestine as well.*

**Key words:** microflora of intestine; microbiota; inflammatory diseases of intestine; atherosclerosis; metabolic syndrome; obesity; diabetes mellitus type II

**For citation:** Kuznetsova E.E., Gorokhova V.G., Bogorodskaya S.L. The microbiota of intestine. The role in development of various pathologies. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2016; 61 (10): 723-726 (in Russ.)

DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-10-723-726

**For correspondence:** *Bogorodskaya S.L.*, candidate of biological sciences, senior researcher of laboratory of cellular pathophysiology and biochemistry, e-mail: sbogorodskaya@mail.ru

**Conflict of interests.** *The authors declare absence of conflict of interests.*

**Financing.** *The study had no sponsor support*

Received 10.02.2016  
Accepted 15.03.2016

Важнейшее значение в состоянии здоровья и самочувствии человека имеет микрофлора кишечника. Изучение микрофлоры (правильнее — микробиоты) кишечника и ее симбиотических и патогенных взаимодействий с организмом человека является одной из важнейших областей биомедицинской науки. Не вызывает сомнения, что микробиота человека — метаболический «орган», который не только участвует в переваривании пищи, но и выделяет различные биологически активные вещества, стимулирует функции врожденного и приобретенного иммунитета, препятствует инвазии патогенных микроорганизмов, выполняет детоксикационную, антиканцерогенную, синтетическую функции [1].

Традиционно считалось, что колонизация желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) микроорганизмами происходит после рождения. Исследования последних лет показали, что

микроорганизмы присутствуют в плаценте, амниотической жидкости, пуповинной крови, меконии [2, 3].

Неправильное питание матери во время беременности или ребенка в раннем детском возрасте может привести к обеднению и дефекту микробиоты кишечника. Предполагают, что окончательное становление так называемого энтеротипа или феко типа начинается с 18 мес. Примерно к 2—3 годам микрофлора претерпевает последние изменения, формируется «взрослая» микробиота, 60—70% которой будет мало варьировать на протяжении всей жизни [4].

Предложено выделить определенные энтеротипы по составу микрофлоры [5]. Всех людей можно разделить на три энтеротипа, каждый из которых включает множество видов бактерий, вне зависимости от места проживания, состояния здоровья или возраста. Исследователи объединили популяции бактерий в кластеры, названные согласно доминирующим в них родам.

Первый тип — *Bacteroides*. Он отличается активностью в отношении разложения углеводов, способствует выработке витаминов С, В<sub>2</sub>, В<sub>5</sub>, Н. Предполагают, что этот энтеротип будет реже страдать атеросклерозом или он проявится в более поздние сроки.

**Для корреспонденции:** *Богородская Светлана Леонидовна*, канд. биол. наук, ст.науч. сотр. лаб. клеточной патофизиологии и биохимии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: sbogorodskaya@mail.ru

Второй тип — *Ruminococcus*. Данные бактерии повышают эффективность всасывания углеводов, а также уровень сахара в крови. Представители этого энтеротипа синтезируют фолиевую кислоту и витамин B<sub>1</sub>.

Третий тип — *Prevotella*. Микроорганизмы в процессе жизнедеятельности разрушают защитный слизистый покров, что, вероятно, предрасполагает к дефектам слизистой оболочки кишечника [5].

Идентификация определенного энтеротипа позволяет учитывать особенности обмена веществ и выявлять склонность к тем или иным заболеваниям. При этом необходимо учитывать, что микрофлора кишечника каждого человека индивидуальна и постоянна [6].

Микробиота является высокостабильной экосистемой в отсутствие серьезных внешних факторов. По мере старения человека стареет и его микрофлора. Недостаточное усвоение питательных веществ, связанное с возрастными физиологическими изменениями, может вести к нарушению состава микрофлоры. Снижение всасывания витамина B<sub>12</sub>, кальция, ионов железа способствует развитию атрофического гастрита. Снижение моторики ведет к копростазу, запорам, увеличению времени прохождения кала по кишечному тракту, накоплению белков бактерий и их брожению [7]. Дисбаланс между про- и противовоспалительными элементами у пожилых людей ведет к неспецифическому вялотекущему воспалению, называемому inflammaging (возрастное воспаление). Оно является основой развития онкологических, аутоиммунных, хронических неинфекционных заболеваний, болезни Альцгеймера, атеросклероза, остеоартрита, инсулинорезистентности, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [8]. Возрастные изменения характеризуются количественным увеличением факультативных анаэробов и оппортунистических патогенов, повышение числа которых ассоциировано с неспецифическим воспалением. При этом уменьшается разнообразие микрофлоры, снижается продукция короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), секреция муцина, повышается проницаемость слизистой оболочки для патогенов [9].

Микробиота кишечника может различаться в зависимости от половых гормонов, что, возможно, опосредованно влияет на большой риск развития ССЗ у мужчин [7].

Повышение проницаемости кишечной стенки является одним из триггерных факторов развития метаболической эндотоксемии. Липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных бактерий (эндотоксин) попадает в кровь пассивно — через ослабленные связи плотных белковых контактов — и активно, связываясь с хиломикронами. Потребление жирной пищи способствует такому же механизму развития эндотоксемии [10, 11]. Эндотоксемия поддерживает вялотекущее воспаление в организме, влияет на развитие ожирения и других факторов риска ССЗ [12]. На развитие ожирения может также влиять уровень КЦЖК. Последние продуцируются некоторыми бактериями и воздействуют на проницаемость кишечной стенки. Физиологические концентрации КЦЖК поддерживают трансэпителиальное электрическое сопротивление (ТЭС), улучшают барьерную функцию кишки. Увеличение их продукции снижает ТЭС, нарушает проницаемость эпителия, оказывает цитотоксическое влияние [13].

Повышенная проницаемость кишечной стенки связана с увеличением уровня зонулина — белка, влияющего на плотные контакты, а также участвующего в механизмах ожирения и хронического неспецифического воспаления.

Изменения микробиоты кишечника, в частности под действием факторов внешней среды, возраста, пищи, приема антибиотиков, могут вести к серьезным последствиям, которые трудно предсказать. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что нарушения баланса микрофлоры кишечника играют большую

роль в развитии воспалительных заболеваний кишечника, атеросклероза, ожирения, метаболического синдрома (МС), сахарного диабета (СД) 2-го типа [14].

Представляет интерес изучение влияния микробиоты на липидный и углеводный обмен. Состояние микрофлоры кишечника воздействует на липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) через индукцию неспецифического воспаления. Одним из механизмов этого может быть повышение в крови уровня сывороточного амилоидного белка (SAA), который является медиатором воспаления. Клеточными источниками SAA служат эпителиальные клетки и макрофаги толстой кишки. Выявлено, что он частично регулируется через сигнальные пути Toll-подобных рецепторов четвертого типа. Лигандами последних являются ЛПС грамотрицательных бактерий, пептидогликан, липотейхоевые кислоты грамположительных бактерий и другие их компоненты. Взаимодействие SAA с ЛПВП усиливает захват холестерина из ЛПВП макрофагами и ведет к утрате антиатерогенных свойств данными липопротеидами [15].

Предполагают, что в процесс регуляции углеводного обмена могут быть вовлечены КЦЖК, участвующие в метаболизме глюкагонподобного пептида грелина. Последний подавляет хроническое неспецифическое воспаление за счет активации глюконеогенеза в кишечнике ц-АМФ-зависимым путем [16].

В регуляции обмена углеводов участвуют и желчные кислоты. Первичные синтезируются в печени и в составе желчи поступают в кишечник, часть из них трансформируется микробиотой во вторичные желчные кислоты. Последние активируют секрецию глюкагонподобного пептида-1 L-клетками кишечника, который наряду с триглицеридами и глюкозой химуса повышает секрецию инсулина, ингибирует секрецию соматостатина и глюкагона, усиливает реакцию β-клеток на глюкозу. В результате длительности и выраженности указанных процессов снижается чувствительность инсулинзависимых тканей к действию инсулина, развивается инсулинорезистентность, в ходе прогрессирования заболевания снижается биосинтез инсулина β-клетками поджелудочной железы, развивается СД 2-го типа.

Еще одним фактором, связывающим изменение состава микробиоты кишечника, является физиологическая активность эндоканнабиноидной системы (ЭКБС). Она играет ключевую роль в метаболизме липидов, глюкозы, жировой ткани. Чрезмерная активация ЭКБС ведет к нарушению толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности и дислипидемии [15].

При МС происходят существенные изменения в составе кишечного микробиома: увеличивается соотношение *Firmicutes/Bacteroides*, снижается количество бактерий рода *Bifidobacterium*. В возникновении МС большую роль играет компонент клеточной стенки всех грамотрицательных бактерий ЛПС, являющийся эндотоксином и одним из самых мощных индукторов воспаления [17].

В экспериментах на мышах обнаружена прямая связь между жировой и высокожировой диетой, ведущей к ожирению, и повышением содержания ЛПС в плазме крови. Это подтверждено в различных экспериментальных моделях ожирения и СД 2-го типа [18] и при обследовании людей, страдающих ожирением и СД 2-го типа [19]. В организме человека ЛПС проникает через слизистую оболочку кишечника в ткани и кровь, где распознается иммунокомпетентными клетками и вызывает неспецифический иммунный ответ. ЛПС активирует альтернативный путь активации компонента, взаимодействует с рецепторами на макрофагах и клетках эндотелия, стимулирует выработку цитокинов острой фазы воспаления [20].

В обзоре [17] приведена база данных, подтверждающих

взаимосвязь нарушений в кишечной микробиоте с развитием МС, однако многие вопросы требуют дальнейшего изучения, такие как влияние диеты на изменение микробиоты, причинно-следственные отношения, корреляция между составом микрофлоры тонкой кишки и фекальных образцов и др.

Представляют интерес механизмы влияния кишечной микробиоты на прогрессирование атеросклероза [21]. Рассматриваются два пути этого влияния. При ускоренной транслокации бактерий кишечника в кровяное русло происходит взаимодействие ЛПС бактерий с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), в результате чего изменяется липопротеиновый метаболизм. ЛПС индуцирует повреждение эндотелиальных клеток, стимулирует продукцию и освобождение супероксидного аниона, окисление ЛПНП. Окисленные ЛПНП способствуют выходу цитокинов, таких как интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли, из макрофагов, стимулируя их трансформацию в пенные клетки, а также накоплению в интиме сосудов и в последующем — формированию атеросклеротической бляшки.

Другой путь — образование триметиламин-N-оксида (ТМАО) в процессе метаболизма фосфатидилхолина, поступающего с пищей (яйца, печень, говядина, свинина). В кишечнике последний под действием липаз превращается в различные метаболиты, в том числе в глицерофосфохолин, фосфохолин, холин. В тонкой кишке из холинсодержащих питательных веществ под действием микроорганизмов образуется триметиламин, который быстро окисляется до ТМАО печеночными флавиносодержащими монооксигеназами. В экспериментальных исследованиях ТМАО повышал способность макрофагов аккумулировать холестерин, формировать пенные клетки, т. е. вызывал изменения, ассоциирующиеся с атеросклерозом [22].

Пока недостаточно данных, подтверждающих роль микробиоты кишечника в развитии атеросклероза [23]. Если определять микроорганизмы только в кале, можно упустить из виду очень важную популяцию бактерий, которые адгезируются на слизистой оболочке. В состав микробиоты человека входят некультивируемые микроорганизмы, которые не могут быть выявлены общепринятыми методами. Считаем, что участие микробиоты в развитии кардиоваскулярных заболеваний заслуживает пристального внимания и требует дальнейшего тщательного изучения.

Необходимо остановиться на нарушениях микробиоценоза кишечника, часто развивающихся у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Микрофлора ЖКТ и печень неразрывно взаимодействуют в процессах детоксикации. Микробиота в составе биопленки первой контактирует со всеми субстанциями, попадающими в организм с водой, пищей, атмосферным воздухом. Она трансформирует химические вещества или промежуточные нетоксичные соединения, разрушаемые в печени и удаляемые из организма. Сниженная детоксикационная функция микрофлоры при дисбиозе кишечника увеличивает нагрузку на ферментные системы печени, что способствует возникновению в последней метаболических и структурных изменений [24].

Нарушения процессов синтеза и экскреции компонентов желчи при заболеваниях печени могут вести к изменению видового и количественного состава микробиоты кишечника [25]. Итог этого — нарушение функций внутренних органов и появление клинических признаков микробного дисбаланса.

Результаты экспериментальных исследований и клинических наблюдений свидетельствуют о том, что микробиота кишечника и нарушение ее баланса могут играть роль в развитии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). При изучении микробного профиля кишечника у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом выявили снижение уровня бифидо- и лактобактерий, увеличение количества ми-

кроорганизмов, продуцирующих сероводород (*Fusobacterium spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.* и др.). Перечисленные микроорганизмы блокируют процесс окисления жирных кислот, приводя к энергодефициту в эпителиоцитах, стимулируют выработку провоспалительных цитокинов, ингибируют фагоцитоз и лизис бактериальных клеток [26].

У больных, страдающих ВЗК, отмечается уменьшение содержания в кишечнике *Firmicutes* и *Bacteroides*, которые являются основными продуцентами КЦЖК, необходимых для формирования слизистого барьера, экспрессии плотных контактов (клаудина-2), энергообеспечения колоноцитов и регуляции иммунного ответа [27]. Чаще при ВЗК в фекалиях выявляется инвазивная *E. coli*, стимулирующая выработку молекул адгезии (СЕАСАМ 6) [28]. Способностью к адгезии и инвазии в большей степени отличаются патогенные микроорганизмы за счет наличия у них выростов нитевидной формы, расположенных на полюсах бактериальной клетки, облегчающих проникновение микроорганизмов в слизистые оболочки. Интегрины, обладающие свойством взаимодействовать с матриксными белками (фибринонектином, коллагеном и др.), облегчают «приклеивание» бактерий к клеткам-мишеням хозяина. У 42% больных с синдромом раздраженного кишечника наблюдалось усиление кишечной проницаемости и уменьшение экспрессии глутаминсинтетазы. Последняя катализирует превращение аммиака и глутамата в глутамин, который служит основным источником энергии для быстро делящихся клеток слизистой оболочки кишечника. Истощение глутамин ведет к атрофии эпителия и последующему увеличению проницаемости эпителиального слоя [28].

С целью поддержания стабильности и нормализации состава микробиоты все чаще применяются про- и пребиотики. В последнее время развивается и другое направление — трансплантация фекальной микробиоты от здоровых доноров пациентам с различными заболеваниями, она восстанавливает нарушенный баланс кишечных микроорганизмов. Изучаются возможности аутопробиотической терапии [29, 30].

Проанализированы экспериментальные и клинические исследования, посвященные взаимодействию микробиоты с кишечной стенкой. Кишечная микрофлора является экстракорпоральным органом каждого индивидуума. Она характеризуется сложной иерархической структурой. Микробиота выполняет разнообразные функции, зависящие от ее количественного и видового состава. Нарушение ее баланса может приводить к возникновению различных патологических состояний (атеросклероз, заболевания сердечно-сосудистой системы, ВЗК, СД 2-го типа и др.). При дисбалансе необходимо учитывать защитные силы организма и использовать воздействие на микрофлору кишечника для коррекции метаболических нарушений с целью предотвращения развития патологий.

**Финансирование.** Бюджетное. Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2—6, 8—11, 13—14, 16, 18—19, 22, 26—27, см. REFERENCES)

1. Кучумова С.Ю., Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2011; 21(5): 17—27
7. Каштанова Д.А., Ткачева О.Н., Бойцов С.А. Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть 1. Микробиота кишечника, возраст и пол. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2015; 14(4): 92—5.
12. Каштанова Д.А., Ткачева О.Н., Бойцов С.А. Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть 2. Микробио-



- та кишечника и ожирение. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015; 14(5): 83—6.
15. Ткачева О.Н., Каитанова Д.А., Бойцов С.А. Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть 3. Липидный профиль, углеводный обмен и микробиота кишечника. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015; 14(6): 83—6.
  17. Борщев Ю.Ю., Ермоленко Е.И. Метаболический синдром и микробиология кишечника. Трансляционная медицина. 2014; (1): 19—28.
  20. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 1. Основы общей патофизиологии. СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 1999: 624.
  21. Айтбаев К.А., Мураталиев Т.М. Манипуляции с кишечной микрофлорой как новая парадигма для диагностики, терапии и профилактики кардиоваскулярных заболеваний (Обзор литературы). Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета. 2015; 15(7): 10.
  23. Редакция. Микробиота кишечника и атеросклероз. Клиническая фармакология и терапия. 2013; 22(3): 5—11.
  24. Петухов В.А., Стернина Л.А., Травкин А.Е. Нарушения функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева: современный взгляд на проблему. Consilium medicum. 2004; 6(6): 406—9.
  25. Чихачева Е., Селиверстов П., Тетерина Л., Добрица В., Радченко В. Микробиоценоз кишечника при хронических заболеваниях печени: диагностика и лечение. Врач. 2011; (7): 18—21.
  28. Полуэктова Е.А., Ляшенко О.С., Королев А.В., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Механизмы, обеспечивающие взаимодействие бактериальных клеток с организмом хозяина, и их нарушение у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014; 24(5): 42—53.
  29. Васильев А.Н., Горячев Д.В., Гавришина Е.В., Ниязов Р.Р., Селиверстов Ю.А., Дигтяр А.В. Трансплантация фекальной микробиоты: возможные терапевтические подходы и вопросы правового регулирования. Биопрепараты, профилактика, диагностика, лечение. 2015; (2): 15—23.
  30. Барановский А.Ю., Симаненков В.И. Достижения и перспективы изучения функциональных и воспалительных заболеваний кишечника в СПбМАПО. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И.Мечникова. 2010; 2(2): 121—34.
  10. Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C., Waget A., Neyrinck A.M., Delzenne N.M. 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.
  11. Ghoshal S., Witta J., Zhong I., de Villiers W., Eckhardt E. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. J. Lipid. Res. 2009; 50(1): 90—7.
  12. Kashtanova D.A., Tkacheva O.N., Boytsov S.A. Intestinal microbiota and the factors of cardiovascular risk. Part 2. Intestinal microbiota and obesity. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2015; 14(5): 83—6. (in Russian)
  13. Suzuki T., Yoshida S., Hara H. Physiological concentration of short-chain fatty acids immediately suppress colonic epithelial permeability. Br. J. Nutr. 2008; 100(2): 297—305.
  14. Blaser M.J., Falkow S. Disappearing microbiota. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2014; 23(4): 7—16. (in Russian)
  15. Tkacheva O.N., Kashtanova D.A., Boytsov S.A. Intestinal microbiota and the factors of cardiovascular risk. Part 3: The lipid profile, carbohydrate metabolism and intestinal microbiota. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2015; 14(6): 83—6. (in Russian)
  16. Shen T.Y., Qin H.L., Gao Z.G., Fan X.B., Hang X.M., Jiang Y.Q. Influences of enteral nutrition combined with probiotics on gut microflora and barrier function of rats with abdominal infection. World J. Gastroenterol. 2006; 12(27): 4352—8.
  17. Borshechev Yu.Yu., Ermolenko E.I. Metabolic syndrome and intestinal microbial ecology. Translyatsionnaya meditsina. 2014; (1): 19—28. (in Russian)
  18. Cani P.D., Possemiers S., Van de Wiele T., Guiot Y., Everard A., Rotter O., Geurts L. et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. Gut. 2009; 58(8): 1091—103.
  19. Creely S.J., McTernan P.G., Kusminski C.M., Fisher F.M., Da Silva N.F., Khanolkar M. et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2007; 292(3): 740—7.
  20. Zaychik A.Sh., Churilov L.P. Fundamentals of General Pathology. Part 1. Fundamentals of General Pathophysiology [Osnovy obshchey patologii. Chast' 1. Osnovy obshchey patofiziologii]. St. Petersburg: ELBI-SPb.; 1999: 624. (in Russian)
  21. Aytbaev K.A., Murataliev T.M. Manipulation of intestinal microflora as a new paradigm for the diagnosis, treatment and prevention of cardiovascular disease (Literature review). Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo Slavyanskogo Universiteta. 2015; 15(7): 10. (in Russian)
  22. Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J., Koeth R., Levison B.S., Dugar B. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature. 2011; 472(7341): 57—63.
  23. From the Editor. Intestinal microbiota and atherosclerosis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2013; 22(3): 5—11. (in Russian)
  24. Petukhov V.A., Stermina L.A., Travkin A.E. Disorders of the liver and dysbiosis in lipid distress syndrome Saveliev: modern view on the problem. Consilium medicum. 2004; 6(6): 406—9. (in Russian)
  25. Chikhacheva E., Seliverstov P., Teterina L., Dobritsa V., Radchenko V. Gut microbiota in chronic liver diseases: diagnosis and treatment. Vrach. 2011; (7): 18—21. (in Russian)
  26. Roediger W.E., Duncan A., Kapaniris O., Millard S. Reducing sulfur compounds of the colon impair colonocyte nutrition: implications for ulcerative colitis. Gastroenterology. 1993; 104(3): 802—9.
  27. Krishnan S., Ramakrishna B.S., Binder H.J. Stimulation of sodium chloride absorption from secreting rat colon by short-chain fatty acids. Dig. Dis. Sci. 1999; 44(9): 1924—30.
  28. Poluektova E.A., Lyashenko O.S., Korolev A.V., Shifrin O.S., Ivashkin V.T. Mechanisms to ensure the interaction of bacterial cells with the host, and a violation of patients with inflammatory bowel disease patients. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2014; 24(5): 42—53. (in Russian)
  29. Vasil'ev A.N., Goryachev D.V., Gavrishina E.V., Niyazov R.R., Seliverstov Yu.A., Digtyar' A.V. Fecal microbiota transplantation: possible therapeutic approaches and legal regulation. Biopreparaty, profilaktika, diagnostika, lechenie. 2015; (2): 15—23. (in Russian)
  30. Baranovskiy A.Yu., Simanenkova V.I. Achievements and prospects of studying the functional and inflammatory bowel diseases at the Academy of Postgraduate Education of the city of St. Petersburg. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni I.I.Mechnikova. 2010; 2(2): 121—34. (in Russian)

Поступила 10.02.16

## REFERENCES

1. Kuchumova S.Yu., Poluektova E.A., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. The physiological significance of the intestinal microflora. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2011; 21(5): 17—27. (in Russian)
2. Aagaard K., Ma J., Antony K.M., Petrosino J., Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. Sci. Transl. Med. 2014; 6(237): 237ra65.
3. Dale I., Brandtzaeg P., Fagerhol M.K., Scott H. Distribution of new myelomonocytic antigen (L<sub>1</sub>) in human peripheral blood leukocytes. Immunofluorescence and immunoperoxidase staining features in comparison with lysozyme and lactoferrin. Amer. J. Clin. Pathol. 1985; 84(1): 24—34.
4. Bergstrom A., Skov T.H., Bahl M.L., Roager H.M., Christensen L.B., Ejlerskov K.T. et al. Establishment of intestinal microbiota during early life: a longitudinal explorative study of a large cohort of Danish infants. Appl. Environ. Microbiol. 2014; 80(9): 2889—900.
5. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T., Mende D.R. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011; 473(7346): 174—80.
6. Budding A.E., Grasman M.E., Lin F., Bogaards J.A., Soeltan-Kaersenhout D.J., Vandenbroucke-Grauls C.M. et al. IS-pro: high-throughput molecular fingerprinting of the intestinal microbiota. FASEB J. 2010; 24(11): 4556—64.
7. Kashtanova D.A., Tkacheva O.N., Boytsov S.A. Intestinal microbiota and the factors of cardiovascular risk. Part 1. Intestinal microbiota, age and gender. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2015; 14(4): 92—5. (in Russian)
8. Haq K., McElhane J.E. Immunosenescence: Influenza vaccination and the elderly. Curr. Opin. Immunol. 2014; 29: 38—42.
9. Tiihonen K., Tynkkynen S., Ouwehand A., Ahlroos T., Rautonen N. The effect of ageing with and without non-steroidal anti-inflammatory drugs on gastrointestinal microbiology and immunology. Br. J. Nutr. 2008; 100(1): 130—7.

Received 10.02.16