

ТРАЕКТОРИЯ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОБНОГО СООБЩЕСТВА ТОНКОГО КИШЕЧНИКА ЗДОРОВЫХ ЛИЦ В КОНТЕКСТЕ МЕТАОРГАНИЗМА

Ю.Ю. Филиппова, М.Е. Холодилина, А.Л. Бурмистрова

ФГБОУ ВО Челябинский государственный университет, г. Челябинск, Россия

Резюме. Изучение микробиоты тонкого кишечника у человека затруднено в связи с малой доступностью биоматериала. Применение неинвазивных методов метаболомики и биоинформационного анализа данных может расширить наши представления о структуре микробиоты тонкого кишечника и ее роли в поддержании гомеостаза организма. Цель исследования — с помощью методов газовой хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров (ГХМС ММ) и оптимального шкалирования оценить траекторию возрастных изменений микробного сообщества тонкого кишечника у здоровых лиц в контексте взаимодействия с цитокиновой и нейроэндокринной системами в рамках метаорганизма. В исследование включены 110 практически здоровых индивидуумов детского, репродуктивного и пожилого/старческого возраста. Численность представителей основных типов микробиоты тонкого кишечника (*Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Fusobacteria*) определяли методом ГХМС ММ в периферической крови. Для построения траекторий изменения сообщества микробиоты тонкого кишечника и показателей цитокиновой и нейроэндокринной систем с возрастом применяли технику оптимального шкалирования, основанную на многомерном преобразовании Джифи (метод САТРСА [Categorical Principal Components Analysis]). Установлено, что для бактериального сообщества тонкого кишечника детей и пожилых лиц была характерна значимо низкая общая численность микроорганизмов за счет низкого количества бактерий типов *Firmicutes* и *Actinobacteria* на фоне высокого числа представителей типов *Proteobacteria* и *Fusobacteria* по сравнению с аналогичными показателями в репродуктивном возрасте. Оценка траектории возраст-ассоциированных изменений микробиоты тонкого кишечника показала 1) наличие сильных динамических колебаний численности и связей внутри сообщества микроорганизмов на фоне формирования связей между основными регуляторными системами метаорганизма — иммунной и нейроэндокринной — в детском возрасте; 2) пластичность и согласованность функционирования иммунной и нервной систем, определяющие состояние динамического равновесия микробиоты тонкого кишечника у людей репродуктивного возраста; 3) максимальную степень кооперации между основными членами бактериального сообщества, обеспечивающую стабильность системы на новом уровне, как один из механизмов адаптации организма при здоровом старении. Таким образом, использование методов ГХМС ММ и оптимального шкалирования позволяет расширить наши представления о возраст-ассоциированной траектории изменений микробиоты тонкого кишечника и ее кооперации с иммунной и нейроэндокринной системами в рамках метаорганизма, что может быть использовано в разработке новых способов терапии заболеваний инфекционной и неинфекционной природы.

Ключевые слова: микробиота тонкого кишечника, цитокины, нейрогормоны, газовая хромато-масс-спектрометрия микробных маркеров, дети, пожилые люди, люди репродуктивного возраста.

Адрес для переписки:

Филиппова Юлия Юрьевна
454001, Россия, г. Челябинск, ул. Братьев Кашириных, 129,
ФГБОУ ВО Челябинский государственный университет.
Тел.: 8 912 404-52-72.
E-mail: julse@rambler.ru

Contacts:

Yuliya Yu. Filippova
454001, Russian Federation, Chelyabinsk,
Bratiev Kashirinykh str., 129, Chelyabinsk State University.
Phone: +7 912 404-52-72.
E-mail: julse@rambler.ru

Для цитирования:

Филиппова Ю.Ю., Холодилина М.Е., Бурмистрова А.Л. Траектория возраст-ассоциированных изменений микробного сообщества тонкого кишечника здоровых лиц в контексте метаорганизма // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 6. С. 1190–1196. doi: 10.15789/2220-7619-TOA-1624

Citation:

Filippova Yu.Yu., Kholodilina M.E., Burmistrova A.L. Trajectory of age-associated changes in small intestinal microbial community of healthy person metaorganism // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11, no. 6, pp. 1190–1196. doi: 10.15789/2220-7619-TOA-1624

TRAJECTORY OF AGE-ASSOCIATED CHANGES IN SMALL INTESTINAL MICROBIAL COMMUNITY OF HEALTHY PERSON METAORGANISM

Filippova Yu.Yu., Kholodilina M.E., Burmistrova A.L.

Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. The study of the small intestinal microbiota in humans is complicated due to the low availability of biomaterial. Non-invasive methods of metabolomics and bioinformatic data analysis can expand our understanding of the small intestinal microbiota structure and its role in maintaining body homeostasis. Here we assess the trajectory of age-related changes in the small intestinal microbial community of healthy individuals in the context of metaorganism-wide interaction between cytokine and neuroendocrine systems, by using the methods of gas chromatography mass spectrometry of microbial markers (GCMS MM) and optimal scaling. 110 apparently healthy children, adults and elderly individuals were enrolled to the study. The main types of the small intestine microbiota (*Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, and *Fusobacteria*) were quantified in peripheral blood by the GCMS MM method. To construct age-related trajectories of changes in the small intestinal microbiota and parameters of cytokine and neuroendocrine systems, the optimal scaling technique based on the multivariate Gifi transformation (CATPCA method) was used. It was found, that the small intestinal bacterial community of both children and seniors contained significantly lowered total number of microorganisms due to the low number of bacteria of *Firmicutes* and *Actinobacteria* types along with high number of members of *Proteobacteria* and *Fusobacteria* types compared with adults. Assessment of the trajectory of age-associated changes in microbiota of the small intestine showed that 1) children have strong dynamic fluctuations in the number and links within microbial community along with formation of links between the main regulatory immune and neuroendocrine systems of the metaorganism, 2) adults display plasticity and consistency in functioning of immune and nervous systems that determine the state of dynamic balance of the small intestinal microbiota, 3) healthy aging is characterized by high degree of cooperation between the main members of the bacterial community, which ensures system stability at new level, as one of the mechanisms of host adaptation. Thus, using methods of GCMS MM and optimal scaling, allows us to expand our understanding about age-associated trajectory of changes in the small intestinal microbiota and its cooperation with immune and neuroendocrine systems within the metaorganism, which can be used to develop new methods of therapy for infectious and non-infectious diseases.

Key words: *small intestine microbiota, cytokines, neurohormones, gas chromatography mass spectrometry of microbial markers, children, the elderly, adult people.*

Согласно современным данным, человек представляет собой метаорганизм — сложную систему, состоящую из множества эукариотических клеток и симбиотических сообществ микроорганизмов, включающих бактерии, грибы, археи, вирусы и простейшие [9, 17]. У взрослого человека количество бактериальных клеток примерно в 10 раз превышает число его собственных, при этом большая их часть (около 70%) находится в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [3]. Кишечная микробиота играет ключевую роль в поддержании общего гомеостаза организма и здоровья человека, выполняя ряд важных функций: она участвует в морфогенезе органов, в том числе нервной системы, метаболизме и старении, обеспечивает защиту от патогенов, колонизационную резистентность и созревание иммунной системы [1, 13, 17]. В свою очередь, организм хозяина формирует микробиом ЖКТ за счет выбора диеты и образа жизни, а также за счет нервной и иммунной регуляции. В настоящее время дисбаланс гомеостатических взаимодействий организма хозяина и микробиома связывают с патогенезом заболеваний как инфекционной, так и неинфекционной природы, включая воспалительные заболевания кишечника, диабет, ожирение, рак, тревогу и депрессию [5, 13].

Применение методов секвенирования и «омиксных» технологий» (геномики, протеомики, метаболомики) привело к значительному прогрессу в представлении о таксономических и функциональных характеристиках микробиоты толстого кишечника, а также о ее становлении и развитии на протяжении жизни метаорганизма в норме и при патологии [19]. В то же время структура и функции микробиоты тонкого кишечника человека остаются малоизученными, что связано, прежде всего, с необходимостью использования инвазивных методов отбора проб: эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии, илеостомии и др. [16], хотя хорошо известно, что микробиота тонкого кишечника оказывает значительное влияние на различные аспекты физиологии метаорганизма, включая метаболическую (отвечает за всасывание примерно 90% общей энергии из пищи), иммунную и эндокринную функции [12]. Исследования на животных моделях гнотобиотических и традиционных мышей вносят значительный вклад в изучение роли микробиоты тонкого кишечника, но их отличия от людей с точки зрения размера кишечника, скорости метаболизма, диетических привычек и пространственно-временных микробных структур затрудняют экстраполяцию данных [16]. Поэтому поиск и при-

менение современных методов метаболомики и биоинформационного анализа может расширить наши представления о структуре и роли микробиоты тонкого кишечника в поддержании гомеостаза организма.

Цель исследования — с помощью методов газовой хроматографии — масс-спектрометрии микробных маркеров (ГХМС ММ) и оптимального шкалирования оценить траекторию возрастных изменений микробного сообщества тонкого кишечника у здоровых лиц в контексте взаимодействия с цитокиновой и нейроэндокринной системами в рамках метаорганизма.

Материалы и методы

В кросс-секционное исследование были включены 110 практически здоровых индивидуумов трех возрастных групп. В первую группу («Дети») вошли 45 здоровых (типично развивающихся) детей (32 мальчика и 13 девочек) дошкольного и младшего школьного возраста от 4 до 13 лет (средний возраст — 9 лет). Вторую группу («Репродуктивный возраст») составили 25 потенциальных доноров костного мозга (16 мужчин и 9 женщин) ГБУЗ Челябинская областная станция переливания крови в возрасте от 21 до 49 лет (средний возраст — 36 лет). В третью группу («Здоровое старение») вошли 40 людей пожилого и старческого возраста (16 мужчин и 24 женщины) от 66 до 89 лет (средний возраст — 79 лет), постоянно проживавших в Челябинском геронтологическом центре. Люди пожилого и старческого возраста имели типичные возраст-ассоциированные заболевания вне стадии обострения. Критериями исключения пожилых людей из исследования были ожирение, онкологические заболевания, болезнь Паркинсона и Альцгеймера, неврологические заболевания. Исследование одобрено этическим комитетом Челябинского государственного университета (протокол № 1 от 16.05.2016). Участниками или их законными представителями подписано информированное согласие, разрешающее применение полученных результатов в научной работе.

Материалом для исследования служила венозная кровь. Определение численности представителей основных 5 типов микробиоты тонкого кишечника (*Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Fusobacteria*) проводили методом ГХМС ММ в периферической крови с помощью газового хромато-масс-спектрометра «Маэстро» (ООО «Интерлаб», Россия), как было описано ранее. 40 мкл крови подвергали кислоту метанолизу 1 ч при 80°C. Метилловые эфиры и диметилацетали жирных кислот и альдегидов крови двукратно экстрагировали 200 мкл гексана, высушивали и обрабатывали 15 мин при 80°C 20 мкл

N,O-бис(триметилсилил)-трифторацетамида для получения триметилсилильных эфиров оксикислот и стиролов. Полученную смесь эфиров хроматографически разделяли на капиллярной колонке HP-5ms (Agilent, США) при следующих условиях: начальная температура 130°C, выдержка при начальной температуре — 0,5 мин, нагрев температуры со скоростью 70°/мин до 320°C, выдержка при конечной температуре — 6 мин, режим селективных ионов, газ-носитель — гелий, поток 1,2 мл/мин в режиме без деления потока. В результате получали хроматограммы жирных кислот и других липидных продуктов клеточных стенок микробных сообществ тонкого кишечника, которые были соотнесены с соответствующим типом и количеством микроорганизмов с помощью программы, разработанной Осиповым Г.А. В качестве внутреннего стандарта использовали дейтерометилловый эфир тридекановой кислоты. Чувствительность метода составляет 10⁴ КОЕ/мл [6].

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных программ SPSS for Windows (v.18.0, SPSS Inc.). Для построения траекторий изменения сообщества микробиоты тонкого кишечника и показателей цитокиновой и нейроэндокринной систем с возрастом применяли технику оптимального шкалирования, основанную на многомерном преобразовании Джифи (метод CATPCA [Categorical Principal Components Analysis]). При этом численность микроорганизмов тонкого кишечника, а также уровни цитокинов и нейрогормонов в плазме обрабатывали как количественные переменные с последующим ранжированием, возраст — как номинальную категорию. Далее проводили сопоставление исходных данных по возрасту с оцифрованными по Джифи значениями, что позволяло получить интегральный показатель для каждого возраста, способный выявлять нелинейность (динамические изменения) уровней исследуемых показателей и связей между ними. Для получения сглаженных кривых применяли интерполяцию сплайнами Акимы. Графические построения выполнены в программе KyPlot (v.5.0.3 KyensLab Inc.).

Результаты и обсуждение

На первом этапе с помощью метода ГХМС ММ нами была проведена оценка численности основных пяти типов микробиоты тонкого кишечника в группах практически здоровых индивидуумов детского, репродуктивного и пожилого/старческого возраста (табл.).

Как видно из таблицы, у людей репродуктивного возраста общая численность бактерий тонкого кишечника была значимо высокой за счет увеличения числа представителей

Таблица. Численность основных типов сообщества микробиоты тонкого кишечника детей, людей репродуктивного возраста и при здоровом старении

Table. The number of the main phyla of the small intestinal microbial community in children, adults and healthy elders

Показатель Indicators	Дети Children (n = 45)	Репродуктивный возраст Adults (n = 25)	Здоровое старение Healthy elders (n = 40)
Bacteroidetes, КОЕ/мл <i>Bacteroidetes</i> , CFU/ml	2,2 × 10 ⁶ (2,0–2,5 × 10 ⁶)	2,6 × 10 ⁶ (1,9–2,9 × 10 ⁶)	2,3 × 10 ⁶ (1,3–3,9 × 10 ⁶)
Firmicutes, КОЕ/мл <i>Firmicutes</i> , CFU/ml	1,4 × 10 ⁹ (1,2–1,6 × 10 ⁹)	2,0 × 10 ^{9*} (1,7–2,2 × 10 ⁹)	1,6 × 10 ^{9**} (1,4–1,9 × 10 ⁹)
Actinobacteria, КОЕ/мл <i>Actinobacteria</i> , CFU/ml	5,1 × 10 ⁸ (4,6–6,3 × 10 ⁸)	6,4 × 10 ^{8*} (5,7–8,7 × 10 ⁸)	4,7 × 10 ^{8**} (4,1–5,7 × 10 ⁸)
Proteobacteria, КОЕ/мл <i>Proteobacteria</i> , CFU/ml	3,7 × 10 ⁶ (3,0–4,7 × 10 ⁶)	3,2 × 10 ^{6**} (1,3–3,8 × 10 ⁶)	4,2 × 10 ^{6**} (3,6–5,2 × 10 ⁶)
Fusobacteria, КОЕ/мл <i>Fusobacteria</i> , CFU/ml	2,0 × 10 ⁵ (1,0–2,0 × 10 ⁵)	< 1 × 10 ^{5*} (0–0 × 10 ⁵)	2,0 × 10 ^{5**} (0–3,0 × 10 ⁵)
Общая численность микроорганизмов, КОЕ/мл Total number of microorganisms, CFU/ml	1,9 × 10 ⁹ (1,8–2,2 × 10 ⁹)	2,7 × 10 ^{9*} (2,4–3,0 × 10 ⁹)	2,0 × 10 ^{9**} (1,8–2,4 × 10 ⁹)

Примечание. Данные представлены в виде медианных значений и интерквартильного диапазона; * — статистически значимые различия между показателями детей и людей репродуктивного и пожилого возраста ($p \leq 0,05$); ** — статистически значимые различия между показателями людей репродуктивного и пожилого возраста ($p \leq 0,05$).

Note. Data are presented as medians and interquartile range; * — significant differences between parameters in children and adults as well as healthy elders ($p \leq 0.05$); ** — significant differences between parameters in adults and healthy elders ($p \leq 0.05$).

типов *Firmicutes* и *Actinobacteria* по сравнению с аналогичными показателями в группе детей. Однако количество микроорганизмов типов *Proteobacteria* и *Fusobacteria*, наоборот, было значимо снижено в репродуктивном возрасте. Выявлены следующие особенности микробиоты тонкого кишечника при здоровом старении: значимое сокращение общей численности микроорганизмов и изменение структуры сообщества — снижение количества представителей типов *Firmicutes* и *Actinobacteria* и повышение числа бактерий типов *Proteobacteria* и *Fusobacteria* по сравнению с данными показателями людей репродуктивного возраста (табл. 1). Интересно отметить, что численность основных типов микроорганизмов в тонком кишечнике в старости не отличалась от таковой в детском возрасте (табл. 1). Полученные нами данные показывают, что значения и соотношение основных типов микроорганизмов тонкого кишечника претерпевают значительные изменения с возрастом. Так же как и для фекального микробиома, для микробиоты тонкого кишечника характерны низкая численность и разнообразие в детстве, которые повышаются по мере взросления организма. При здоровом старении по сравнению с репродуктивным возрастом происходит снижение общего количества микроорганизмов, а также повышение числа патобионтов из представителей типов *Proteobacteria* и *Fusobacteria* [18].

На втором этапе работы с помощью метода оптимального шкалирования мы попытались

создать интегральный показатель (включающий в себя значения численности исследуемых типов микроорганизмов и корреляционные связи между ними), который, с определенной долей допущения, может отражать динамические изменения/стабильность микробного сообщества тонкого кишечника в течение жизни метаорганизма.

В результате анализа были выделены 5 паттернов взаимосвязанных показателей, определяющих всю (100%) внутри- и межгрупповую изменчивость бактериального сообщества, на основе которых получено значение интегрального показателя для каждого возраста и построена возраст-ассоциированная траектория его изменения (рис., А).

Как видно из рис. А, кривая (функция) значений интегрального показателя микробиоты тонкого кишечника резко возрастает у детей от 4 до 13 лет, что говорит о сильных динамических изменениях исследуемых признаков и связей внутри сообщества микроорганизмов в данный период. Наоборот, для практически здоровых индивидуумов с 23 лет значения интегрального показателя одинаковы, что может говорить об относительной стабильности микробиома тонкого кишечника (пологий участок кривой, рис. А) вплоть до старческого возраста.

Хорошо известно, что на численность и структуру микробиоты кишечника существенное влияние оказывает большое количество факторов, включая нервную и гормональную регуляцию, факторы врожденного и адап-

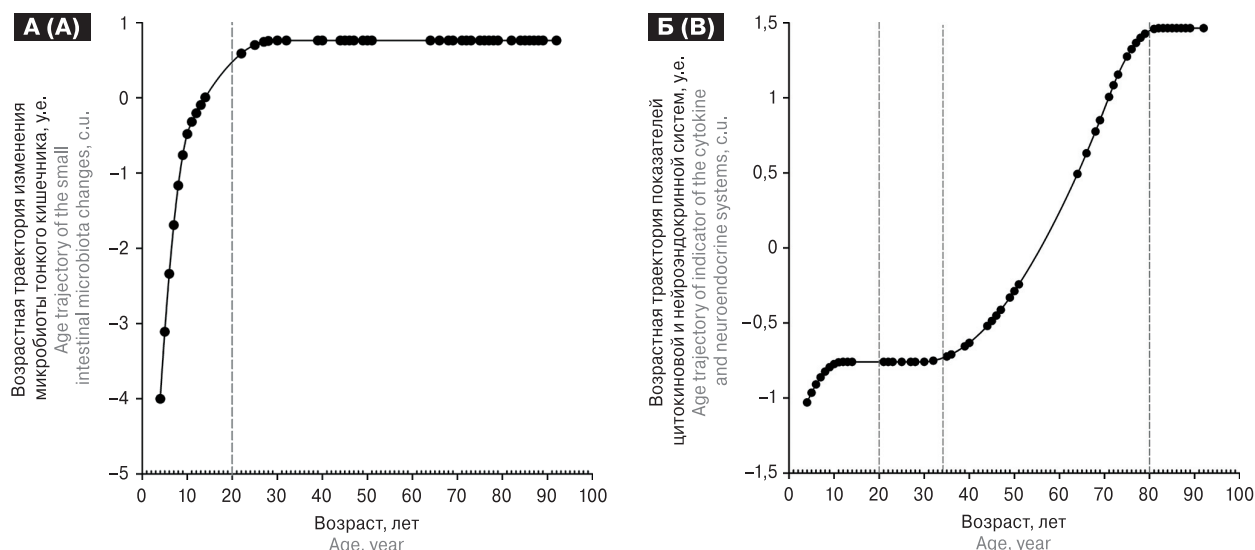


Рисунок. Возрастная траектория изменения сообщества микробиоты тонкого кишечника (А) и показателей иммунной и нейроэндокринной систем (Б) у здоровых лиц

Figure. Age-related trajectory in altered community of the small intestinal microbiota (A) and parameters of the immune and neuroendocrine systems (B) changes in healthy persons

Примечание. Пологие участки кривой (функции), параллельные оси X, означают, что в многомерном пространстве все возрасты, входящие в эти участки, обнаруживают сходные характеристики интегрального показателя и поэтому оцифровываются одинаково. Участки возрастания кривой (функции) говорят о динамических изменениях интегрального показателя в данные возрастные периоды.

Note. Shallow sections of the curve (functions), parallel to the X-axis, imply that in a multidimensional space all ages included in these sections exhibit similar characteristics of the integral indicator and therefore are digitized in the same way. The sections of the curve (function) increase indicate dynamic changes in the integral indicator in these age periods.

тивного иммунитета, обмен веществ, факторы генетической и эпигенетической регуляции (прежде всего, мРНК), диета, прием антибиотиков и др. [5, 15]. Поэтому для оценки кооперации микробиоты тонкого кишечника и основных регуляторных систем (нейроэндокринной и иммунной) в контексте метаорганизма на третьем этапе работы нами была определена возрастная траектория изменения интегрального показателя взаимодействия цитокиновой и нейроэндокринной систем на периферии у практически здоровых лиц и ее согласованность с динамикой микробного сообщества.

В предыдущих исследованиях нами были определены системные уровни шести показателей цитокиновой (IL-6, IL-1 β , TNF α , IFN γ , IL-10, IL-4) и семи показателей нейроэндокринной (окситоцин, дофамин, адреналин, норадреналин, кортизол, адренотропный гормон (АКТГ) и серотонин) систем в разных возрастных группах практически здоровых людей [2, 6], которые были использованы для построения возрастной траектории изменения интегрального показателя взаимодействия основных регуляторных систем метаорганизма (рис., Б). Как видно из рис. Б, кривая значений интегрального показателя изменений иммунной и нейроэндокринной систем постепенно

возрастает у детей от 4 до 10 лет и у индивидуумов от 36 до 80 лет, что свидетельствует о динамических флуктуациях значений исследуемых признаков и связей между ними в данные периоды. У людей в возрасте 21–35 лет и старше 80 лет значения интегрального показателя цитокиновой и нейроэндокринной систем одинаковы, что говорит о динамически устойчивом состоянии этих систем (пологие участки кривой, рис. Б). Полученная нами траектория четко соответствует основным этапам развития иммунной и нейроэндокринной систем, и отражает критические периоды (возрастающие участки кривой, рис. Б) [7, 8]. В эти периоды развития происходит становление/угасание структуры и функции иммунной и нейроэндокринной систем, что находит отражение в высокой вариабельности (в том числе межиндивидуальной) показателей и их динамических изменениях из года в год.

Высокая лабильность показателей и формирование связей между основными регуляторными системами метаорганизма у детей оказывает существенное влияние на колебания численности и структуры микробиоты кишечника, наблюдаемых нами вплоть до репродуктивного возраста. Наоборот, пластичность и согласованность функционирования иммунной и нервной

систем у людей репродуктивного возраста определяют состояние динамического равновесия микробного сообщества тонкого кишечника в этот период, что согласуется с исследованиями ряда авторов [11, 14]. Для микробиоты тонкого кишечника практически здоровых людей в пожилом и старческом возрасте характерна, как нами показано ранее, максимальная степень кооперации между основными членами сообщества [4]. Это может приводить к повышению метаболической эффективности работы микроорганизмов и служить одним из механизмов адаптации, обеспечивая стабильность си-

стемы на новом уровне, на фоне динамических изменений функционирования основных регуляторных систем метаорганизма [10].

Таким образом, использование методов ГХМС ММ и оптимального шкалирования позволяет расширить наши представления о возраст-ассоциированной траектории изменений микробиоты тонкого кишечника и ее кооперации с иммунной и нейроэндокринной системами в рамках метаорганизма, что может найти применение в разработке новых способов терапии инфекционных, опухолевых, аутоиммунных, аллергических и неврологических заболеваний.

Список литературы/References

1. Аверина О.В., Даниленко В.Н. Микробиота человека: роль в становлении и функционировании нервной системы // Микробиология. 2017. Т. 86, № 1. С. 5–24. [Averina O.V., Danilenko V.N. Human microbiota: role in the formation and functioning of the nervous system. *Mikrobiologia = Microbiology*, 2017, vol. 86, no. 1, pp. 5–24. (In Russ.) doi: 10.7868/S0026365617010050]
2. Бурмистрова А.Л., Филиппова Ю.Ю. Конгруэнтность и фенотипическая пластичность иммунной и нервной систем у детей с расстройствами аутистического спектра в сравнении с расстройствами шизофренического спектра // Медицинская иммунология. 2020. Т. 22, № 4. С. 703–716. [Burmistrova A.L., Filippova Yu.Yu. Congruency and phenotypic plasticity of immune and nervous systems in children with autism spectrum disorders compared to schizophrenia spectrum disorders. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2020, vol. 22, no. 4, pp. 703–716. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-CAP-1968]
3. Лифшиц К., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Влияние кишечного микробиома в норме и патологии на здоровье человека // Медицинский совет. 2017. № 1. С. 155–159. [Lifshitz L., Zakharova I.N., Dmitrieva Y.A. Effect of intestinal microbiome in norm and pathology on human health. *Meditinskiy sovet = Medical Council*, 2017, no. 1, pp. 155–159. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-1-155-159]
4. Метаорганизм. Стресс и адаптация. Под ред. А.Л. Бурмистровой. Челябинск: Изд-во Челяб. гос. ун-та, 2019. 239 с. [Metaorganism. Stress and adaptation. *Chelyabinsk: Chelyabinsk State University Publishing House*, 2019. 239 p. (In Russ.)]
5. Попова А.Ю., Кафтырева Л.А., Сужаева Л.В., Войтенкова Е.В., Забровская А.В., Егорова С.А., Макарова М.А., Матвеева З.Н., Зуева Е.В., Порин А.А., Буаро М.Й., Константинов О.К., Тотолян А.А. Сравнительная характеристика особенностей микробиоты кишечника жителей Гвинейской Республики и России // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 4. С. 375–382. [Popova A.Yu., Kaftyreva L.A., Suzhaeva L.V., Voitenkova E.V., Zabrovskaya A.V., Egorova S.A., Makarova M.A., Matveeva Z.N., Zueva E.V., Porin A.A., Boiro M.Y., Konstantinov O.K., Totolian A.A. Comparative characteristics of intestine microbiome of Republic of Guinea and Russian Federation residents. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2017, vol. 7, no. 4, pp. 375–382. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-2017-4-375-382]
6. Филиппова Ю.Ю., Бурмистрова А.Л. Когнитивная ось старости: воспаление — микробиота тонкого кишечника // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. 2017. № 5. С. 3–9. [Filippova Yu.Yu., Burmistrova A.L. Cognitive axis of ageing: inflammation — small intestine microbiota. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2017, no. 5, pp. 3–9. (In Russ.) doi: 10.36233/0372-9311-2017-5-3-9]
7. Щеплягина Л.А., Круглова И.В. Возрастные особенности иммунитета у детей // Русский медицинский журнал. 2009. № 23. С. 1564. [Shechplyagina L.A., Kruglova I.V. Age characteristics of immunity in children. *Russkii meditsinskii zhurnal = Russian Medical Journal*, 2009, no. 23, p. 1564. (In Russ.)]
8. Arain M., Haque M., Johal L., Mathur P., Nel W., Rais A., Sandhu R., Sharma S. Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2013, vol. 9, pp. 449–461. doi: 10.2147/NDT.S39776
9. Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 2014, vol. 157, no. 1, pp. 121–141. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011
10. Coyte K.Z., Schluter J., Foster K.R. The ecology of the microbiome: networks, competition, and stability. *Science*, 2015, vol. 350, no. 6261, pp. 663–666. doi: 10.1126/science.aad2602
11. Ding T., Schloss P.D. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature*, 2014, vol. 509, no. 7500, pp. 357–360. doi: 10.1038/nature13178
12. El Aidy S., van den Bogert B., Kleerebezem M. The small intestine microbiota, nutritional modulation and relevance for health. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2015, vol. 32, pp. 14–20. doi: 10.1016/j.copbio.2014.09.005
13. Esser D., Lange J., Marinus G., Sieber M., Best L., Prasse D., Bathia J., Rühlemann M.C., Boersch K., Jaspers C., Sommer F. Functions of the microbiota for the physiology of animal metaorganisms. *J. Innate Immun.*, 2019, vol. 11, no. 5, pp. 393–404. doi: 10.1159/000495115
14. Faith J.J., Guruge J.L., Charbonneau M., Subramanian S., Seedorf H., Goodman A.L., Clemente J.C., Knight R., Heath A.C., Leibel R.L., Rosenbaum M., Gordon J.I. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science*, 2013, vol. 341, no. 6141: 1237439. doi: 10.1126/science.1237439
15. Hasan N., Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *Peer. J.*, 2019, vol. 7: e7502. doi: 10.7717/peerj.7502

16. Kastl A.J. Jr, Terry N.A., Wu G.D., Albenberg L.G. The structure and function of the human small intestinal microbiota: current understanding and future directions. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, 2020, vol. 9, no. 1. pp. 33–45. doi: 10.1016/j.jcmgh.2019.07.006
17. Levy M., Thaïss C.A., Elinav E. Metabolites: messengers between the microbiota and the immune system. *Genes Dev.*, 2016, vol. 30, no. 14, pp. 1589–1597. doi: 10.1101/gad.284091.116
18. Mariat D., Firmesse O., Levenez F., Guimarães V., Sokol H., Doré J., Corthier G., Furet J.P. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC microbiology*, 2009, vol. 9: 123. doi: 10.1186/1471-2180-9-123
19. Segal J.P., Mullish B.H., Quraishi M.N., Acharjee A., Williams H.R.T., Iqbal T., Hart A.L., Marchesi J.R. The application of omics techniques to understand the role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease. *Therap. Adv. Gastroenterol.*, 2019, vol. 12: 1756284818822250. doi: 10.1177/1756284818822250

Авторы:

Филиппова Ю.Ю., к.б.н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО Челябинский государственный университет, г. Челябинск, Россия;

Холодилина М.Е., аспирант кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО Челябинский государственный университет, г. Челябинск, Россия;

Бурмистрова А.Л., д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО Челябинский государственный университет, г. Челябинск, Россия.

Authors:

Filippova Yu.Yu., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation;

Kholodilina M.E., Postgraduate Student, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation;

Burmistrova A.L., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 06.11.2020
Принята к печати 30.05.2021

Received 06.11.2020
Accepted 30.05.2021