

## **ЭВОЛЮЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МИКРОБИОМА ЖКТ И ОРГАНИЗМА-ХОЗЯИНА В ФОРМИРОВАНИИ ЦЕЛОСТНОСТИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОГО БАРЬЕРА**

Лоскутов С.И.<sup>1</sup>,

Прошин С.Н.<sup>2</sup>,

Рябухин Д.С.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Всероссийский научно-исследовательский институт пищевых добавок - филиал ФГБНУ "Федеральный научный центр пищевых систем им. В.М. Горбатова" РАН, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

## **EVOLUTIONARY ASPECTS OF GIT MICROBIOME-HOST INTERACTION UNDERLYING GASTROINTESTINAL BARRIER INTEGRITY**

Loskutov S.I.<sup>a</sup>,

Proshin S.N.<sup>b</sup>,

Ryabukhin D.S.<sup>a</sup>.

<sup>a</sup> All-Russian Research Institute for Food Additives — Branch of V. M. Gorbatov Federal Research Center for Food Systems of RAS, St.-Petersburg, Russia

<sup>b</sup> Herzen University, St. Petersburg, Russia

**Резюме.** В жизнеобеспечении и поддержании гомеостаза организма-хозяина, микробиом является ключевым компонентом в функциональной системе. На протяжении всего онтогенетического развития, микробиом, включая микробиоту желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), является тем витальным фактором, который обеспечивает не только функционирование организма-хозяина, но и его взаимодействие с окружающей средой. Чтобы раскрыть механизмы, на основе которых микробиом ЖКТ оказывает решающее влияние на организм-хозяина, необходим системный подход, поскольку разные микроорганизмы имеют преимущественно различающуюся локализацию в разных отделах ЖКТ. В последнее время, получившее интенсивное развитие новое междисциплинарное направление науки нанобиоинформатика, рассматривает в качестве основного объекта изучения «генные сети», представляющие собой координируемую группу генов, функционально обеспечивающих формирование и фенотипическое «раскрытие» различных признаков у организма-хозяина. Важное место здесь должно быть уделено генетически детерминированному уровню микробиома ЖКТ, его взаимодействию на уровне пищевых систем организма-хозяина. Появляется все больше данных, указывающих на то, что микробиом прямо участвует в патогенезе заболеваний организма-хозяина, комплексно взаимодействуя с метаболической и иммунной системой хозяина. При этом микробное сообщество неравномерно распределено по ЖКТ, а разные его отделы по-разному активны при взаимодействии с иммунной системой организма-хозяина. «Архитектура» взаимодействия между микробиомом и клетками организма-хозяина чрезвычайно комплексна, а взаимодействие отдельных клеток, при этом, сильно различается. Бактерии, колонизирующие крипты тонкого кишечника, регулирует пролиферацию энтероцитов, оказывая влияние на репликацию ДНК и экспрессию генов, тогда как бактерии на ворсинках кишечника опосредуют экспрессию генов, отвечающих за метаболизм и иммунный ответ. Энтероциты и клетки Панета, в свою очередь, регулируют жизнедеятельность сообщества микроорганизмов через продукцию

полисахаридов (карбогидратов) и антибактериальных факторов на своей поверхности. Таким образом, поддерживается целостность гастроинтестинального барьера (ГИБ), который защищает организм от инфекций и воспаления, тогда как нарушение его целостности приводит к ряду заболеваний. Показано, что микробиом в зависимости от доминирования определенных видов бактерий может поддерживать или нарушать целостность ГИБ. Структурно-функциональная целостность ГИБ важна для гомеостаза организма. К настоящему времени охарактеризовано не менее 50 белков, участвующих в структурно-функциональной интегративности плотных контактов между эпителиальными клетками ЖКТ. В предложенном обзоре рассмотрены именно эти вопросы. В нем представлены оригинальные исследования, выполненные на различных объектах трансляционной биомедицины.

**Ключевые слова:** микробиом, эволюция, гастроинтестинальный барьер, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), белок, трансляционная биомедицина

**Abstract.** In the host sustenance and homeostasis, the microbiome is a key component in the functional system. Throughout ontogenetic development, microbiome including that of the gastrointestinal tract (GIT) is the vital factor that ensures not only host functioning, but also its interaction with environment. To uncover the mechanisms underlying GIT microbiome showing a decisive influence on host organism, a systematic approach is needed, because diverse microorganisms are predominantly localized in different parts of the GIT.

Recently, a new interdisciplinary direction of science, nanobioinformatics that has been extensively developed considers "gene networks" as the major object of study representing a coordinated group of genes that functionally account for formation and phenotypic "disclosure" of various host traits. Here, an important place should be provided to the genetically determined level of the gastrointestinal tract microbiome, its interaction at the level of the host food systems. There have been increasing evidence indicating that the microbiome is directly involved in the pathogenesis of

host diseases showing a multi-layered interaction with host metabolic and immune systems. At the same time, the microbial community is unevenly distributed throughout the gastrointestinal tract, and its different portions are variously active while interacting with the host immune system. The "architecture" of interaction between the microbiome and host cells is extremely complex, and the interaction of individual cells, at the same time, varies greatly. Bacteria colonizing the crypts of the small intestine regulate enterocyte proliferation by affecting DNA replication and gene expression, while bacteria at the tip of the intestinal villi mediate gene expression responsible for metabolism and immune response. Enterocytes and Paneth cells, in turn, regulate the vital activity of the community of microorganisms through the production of polysaccharides (carbohydrates) and antibacterial factors on their surface. Thus, the integrity of the gastrointestinal barrier (GIB) is maintained, which protects the body from infections and inflammation, while violation of its integrity leads to a number of diseases. It has been shown that depending on the dominance of certain types of bacteria the microbiome can maintain or disrupt GIB integrity. The structural and functional GIB integrity is important for body homeostasis. To date, at least 50 proteins have been characterized as being involved in the structural and functional integrability of tight junctions between gastrointestinal tract epithelial cells. The current review comprehensively discusses such issues and presents original research carried out at various facilities of translational biomedicine.

**Key words:** microbiome, evolution, gastrointestinal barrier (GIB), gastrointestinal tract (GIT), protein, translational biomedicine

## Введение.

Нейрогуморальная регуляция всего организма в целом, и ЖКТ, в частности, всегда была предметом пристального внимания исследователей и ведущих научных школ. Иван Петрович Павлов впервые предложил концепцию нервизма, которая оказала огромное влияние на развитие исследований, связанных с влиянием высших отделов нервной системы на работу различных органов и систем организма [40]. Вместе с тем, с открытием гистамина и его влиянием на функцию ЖКТ стало очевидным, что работа системы пищеварения не может быть объяснена только в рамках концепции нервизма, она подчиняется и гуморальной регуляции. Важную роль в развитии данной концепции сыграли наблюдения о том, что гистамин является фактором, который не всегда связан с секрецией гастрина, выделение которого контролируется блуждающим нервом. Определённые формы гистамина, такие как  $\alpha$ -метил гистамин, секретиремый грамотрицательной бактерией *Helicobacter pylori* (фила *Proteobacteria*), стимулируют высвобождение гастрина [8, 30, 42]. Персистируя в ЖКТ, *Helicobacter pylori* посредством секретиремых цитотоксинов CagA и VacA вызывает повреждение слизистой желудка, что сопровождается усиленной экспрессией и высвобождением провоспалительных цитокинов, включая ИЛ- $1\beta$  (IL- $1\beta$ ), ИЛ-8 (IL-8) и ФНО- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), а это, в свою очередь, нарушает ГИБ для различных молекул и факторов [55, 57] Таким образом, начиная с открытия патогенетической роли *Helicobacter pylori* в возникновении язвенной болезни, становится очевидным, что не только нейрогуморальная среда хозяина способна регулировать рост и вирулентность грамположительных и грамотрицательных бактерий ЖКТ, но и микробиом ЖКТ оказывает влияние на разные органы и системы организма-хозяина, вызывая и/или модулируя развитие патологического процесса [2, 25, 32, 44].

Метаболическая активность бактерий может оказывать влияние на гормональный статус организма. При анализе метаболизма гормонов щитовидной железы установлено, что трийодтиронин (Т3) подвергается

метилованию и максимально выводится из организма, тогда как тироксин (Т4), являющийся «классическим» прогормоном, подвергается энтерогепатической циркуляции вследствие глюкуронидации. При этом сделано важное наблюдение, что глюкуронидазы, участвующие в конъюгации Т4 с глюкуроновой кислотой – это, главным образом, ферменты, экспрессируемые бактериальными клетками ЖКТ [23, 24]. К настоящему времени уже не вызывает никакого сомнения, что как сами микроорганизмы, так и их изолированные антигены являются этиологическими факторами индукции аутоиммунных процессов, обуславливающих поражение эндокринных органов, хотя впервые связь между лихорадкой ревматического происхождения и бактериальной инфекцией была установлена Трибуле и Койоном в конце XIX столетия [53].

Изменение количественного и, главным образом, качественного состава микробиома ЖКТ способно провоцировать развитие резистентности к инсулину, ожирению и возникновению метаболического синдрома, т.е. значимым расстройствам эндокринной системы [3-5, 10, 33, 48].

Однако только несколькими десятилетиями позже были получены неоспоримые экспериментальные и клинические данные, указывающие на то, что развитие аутоиммунной реакции и ревматизма является следствием ответа организма на инфекцию, вызываемую грамположительной бактерией стрептококка группы А [12].

К настоящему времени на острие научного поиска находится изучение генетически детерминированных механизмов гиперответа иммунной системы на инвазию того или иного микробного агента или класса антигенов. Также предложено несколько механизмов, объясняющих патогенез аутоиммунного процесса, вызванного бактериальной инфекцией: молекулярная мимикрия, «расползание» эпитопа, «активация свидетеля» и так называемые неопознанные антигены [12, 43].

Появляется всё больше данных, указывающих на то, что микробиом непосредственно участвует в патогенезе заболеваний организма-хозяина,

комплексно взаимодействуя с иммунной системой хозяина и встраиваясь в определенные системы метаболизма. При этом микробное сообщество неравномерно распределено по ЖКТ, а его различные отделы по-разному активны при взаимодействии с иммунной системой организма-хозяина [62]. Так, например, подвздошная кишка и толстый кишечник иммунологически более «активны», чем проксимальный отдел тонкого кишечника, формируя значимую часть муказального отдела иммунной системы [50].

Взаимодействие микробиома ЖКТ и клеток организма-хозяина выражается в формировании микробно-тканевого комплекса со сложной системой взаимодействий, различающейся в зависимости от его топической локализации. Например, бактерии, колонизирующие крипты тонкого кишечника, регулируют пролиферацию энтероцитов, оказывая влияние на репликацию ДНК и экспрессию генов, тогда как бактерии на верхушках ворсинок кишечника опосредуют экспрессию генов, отвечающих за метаболизм и иммунный ответ [38]. Энтероциты и клетки Панета, в свою очередь, регулируют жизнедеятельность микроорганизмов через продукцию полисахаридов (карбогидратов) и антибактериальных факторов на своей поверхности [7, 20, 41]. Таким образом, поддерживается не только целостность ГИБ, но и взаимодействие между макроорганизмом и микробиомом на уровне микробно-тканевого комплекса, что проявляется в модулировании реактивности иммунной системы [13, 17]. Продемонстрировано, что микробиом в зависимости от доминирования определенных видов бактерий может поддерживать или нарушать целостность ГИБ [49, 58].

В геноме прокариот идентифицированы аминокислотные последовательности, показывающие гомологию с рядом семейств рецепторов эукариот (рецепторов киназы, ионных каналов, трансмембранных рецепторов и др.). Данное наблюдение свидетельствует о наличии у бактерий рецепторов и способности реагировать не только на множество «сигнальных» молекул хозяина, но также способности использовать рецепторы хозяина для того,

чтобы доставить свои факторы в организм хозяина [15, 46]. Хорошо установленный факт, что не только человеческие эритроциты несут на своей мембране такие Rh белки (резус-антиген) как RhD и RhCcEe, которые экспрессируют как антигены в комплексе RhAG. При этом такие Rh белки, как RhBG и RhCG, экспрессируются в почках, центральной нервной системе (ЦНС) и ряде других органов и тканей, включая ЖКТ. У млекопитающих экспрессия RhBG и RhCG белков жизненно важна особенно для гомеостаза и нормального функционирования мочевыделительной системы, например, для поддержания рН и секреции почками аммиака и аминов [28]. Транспорт аммиака через биологическую мембрану является ключевым физиологическим процессом всех живых существ. И большинство видов имеют множество различных белков семейства Amt/MEP/Rh, гомологичных Rh белкам млекопитающих, что отражает их жизненно важную роль в биологии живых организмов [34, 45]. Бактерия *Escherichia coli*, например, имеет одиночный транспортёр для аммиака (Amt), который контролируется опероном *glnKamtB*. Белок AmtB экспрессируется лишь в том случае, если поступление аммиака в бактерию для ее роста становится ограниченным, в таком случае ген, кодирующий этот транспортер, активируется. У бактерий транспортер для аммиака входит в семейство, которое обозначено как AmtS. У дрожжей присутствуют три подобных транспортера и они обозначены как метиламмиак/аммиак пермеазы или MEPS [19, 22, 31]. Транспортёры AmtS также обнаружены у беспозвоночных в геноме *Caenorhabditis elegans*, где выявлено четыре гомолога этих белков [26]. Так как определение структуры транспортера AmtB и сравнение последовательностей белков RhAG, RhBG и, особенно, белка RhCG показало консервативность критических доменов с транспортером AmtB, то это доказало, что резус-белки структурно и функционально подобны транспортеру AmtB [9, 27]. В связи с этим безусловный интерес представляют данные об ассоциации разных групп крови и резус-белков с инфекционными заболеваниями у млекопитающих, включая человека. Так, доказано, что разные виды малярийного плазмодия,



включая *Plasmodium falciparum* и *Plasmodium vivax*, для внедрения в эритроцит млекопитающих используют семейство лигандов: эритроцит-связывающий белок (EBA175) и ретикулоцит-связывающие белки (RBLP) [29, 39]. У некоторых бактерий – представителей нормобиоты ЖКТ человека – также выявлены семейства белков, гомологичных эритроцит- и ретикулоцит-связывающим белкам плазмодия [36]. У грамположительной бактерий *Ruminococcusl actaris*, принадлежащей к филе *Firmicutes*, идентичность аминокислотной последовательности белка VaFE repeat-containing surface-anchored к аминокислотной последовательности ретикулоцит-связывающего белка плазмодия достигает 30% [52]. У бактерии *Enterococcus faecium*, обладающей высокой резистентностью к антибиотикам, идентичность аминокислотной последовательности белка VaFE repeat-containing surface-anchored к аминокислотной последовательности ретикулоцит-связывающего белка плазмодия также достигает 30% [16]. У грамположительной бактерии *Lactobacillus johnsonii*, также принадлежащей к филе *Firmicutes*, идентичность аминокислотной последовательности трансгликозидазы MltG, участвующей в резистентности к антибиотикам, к аминокислотной последовательности RBLP плазмодия достигает 50% [61]. Белок с гистидин-фосфатазной активностью бактерии *Clostridioides difficile*, принадлежащей к филе *Firmicutes*, более чем на 75% идентичен по аминокислотной последовательности белкам семейства RBLP [1]. У бактерий, принадлежащих к филе *Fusobacterium* в избыточном количестве обнаруживаемых у пациентов с гипертиреозом, также выявлен белок endonuclease MutS с высокой гомологией к белкам RBLP [11]. Между белком VaFE repeat-containing surface-anchored бактерии *Ruminococcusl actaris* и белком leucine-rich repeat (LRR) бактерии *Fusobacterium naviforme* выявлена идентичность аминокислотных последовательностей, которая достигает 23.65%. В LRR белке выявлена последовательность от 2997 до 3081 аминокислоты, которая имеет высокое сродство связывания с белком коллагена человека (collagen-binding protein B domain). При этом бактерии,

продуцирующие молочную кислоту, например, *Lactococcus raffinolactis* также используют этот белок для агрегации и образования биопленок [35]. Как следует из анализа базы данных бактериального протеома, у многих микроорганизмов и прежде всего грамположительных бактерий филы *Firmicutes*, колонизирующих ЖКТ человека, выявляется высокая гомология и идентичность по аминокислотной последовательности семейств бактериальных белков с семейством эритроцит- и ретикулоцит-связывающим белкам малярийного плазмодия. Это указывает на то, что у бактерий экспрессируются потенциальные лиганды для взаимодействия с клетками ГИБ. При этом важно отметить, что доказана идентичность, достигающая 40%, по аминокислотной последовательности белков групп крови Duffy, Basigin (BSG) и резус-белка RhCG, который экспрессируется в ЖКТ млекопитающих, включая человека [51, 59, 60]. Структурно-функциональная целостность ГИБ важна для гомеостаза организма [21]. К настоящему времени охарактеризовано не менее 50 белков, участвующих в структурно-функциональной интегративности плотных контактов между эпителиальными клетками ЖКТ [18, 37]. Эти плотные контакты являются комплексами, структурно представленными, главным образом, четырьмя трансмембранными белками: окклюдинам, клаудинам, молекулами контактной адгезии и трицеллюлином, которые, в свою очередь, взаимодействуют со структурными белками плотных контактов (*zonula occludens*): ZO1, ZO2 и ZO3. В физиологических условиях комплексы плотных контактов поддерживают поляризацию ГИБ, контролируя прохождение между клетками молекул воды и некоторых ионов [18]. Как при физическом, так и физиологическом стрессе вырабатывается избыточное количество гормонов стресса, что, как правило, приводит к транслокации липополисахарида (ЛПС) в просвет ЖКТ, являющегося триггер-фактором для иммунного и воспалительного ответа, который может привести к повышенной проницаемости ГИБ. В иммунной реакции на ЛПС немедленно реагируют CD14<sup>+</sup> макрофаги, локализующиеся в клетках кишечника и TLR4

рецепторов, вызывая мощную продукцию провоспалительных цитокинов в стенке ЖКТ: ФНО- $\alpha$ ,  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов, ИЛ-1 $\beta$ . Провоспалительные цитокины провоцируют открытие плотных контактов, что опосредуется белками *ZO1* и *ZO2*, приводя к транслокации микробиоты ЖКТ и эндотоксемии [63]. Нарушению равновесия в микробно-тканевом комплексе и повышению проницаемости ГИТ также способствует активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, которая стимулирует тучные клетки, компартментом которых, является субэпителиальный слой ЖКТ. Тучные клетки начинают секретировать в избыточном количестве такие факторы, как гистамин, протеазы и провоспалительные цитокины, которые были депонированы в них. Это ещё больше стимулирует проницаемость стенки кишечника [14, 54].

В модели на мышах показано, что физический стресс (интенсивная физическая нагрузка) изменял количественный и качественный состав микробиоты, при этом, в составе микробиоты ЖКТ начинали преобладать такие бактерии как *Ruminococcus gnavus*, *Butyrivibrio spp.*, *Oscillospira spp.*, и *Coprococcus spp.* [6]. При индукции у крыс хронического стресса показано, что грамположительные бактерии видов *Lactobacillus* филы *Firmicutes* начинают вырабатывать повышенное количество молочной кислоты в ЖКТ, а это, в свою очередь, приводит к активации липолиза через торможение сигнального каскада связанного с протеинкиназой А и активации ассоциированного с G-белком рецептора GPR81, в печени, что также сопровождается повышенной экспрессией провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  [47]. На модели острого колита с использованием декстрансульфата натрия у мышей, дефицитных по актин-связывающему белку синаптоподину (*SYNPO*), выявлено нарушение проницаемости (интегративности) ГИБ. В данной модели показано истощение по микробиоте ЖКТ, ассоциированное с повышенным синтезом короткоцепочечных жирных кислот (*SCFAs*). Как известно, *SYNPO* вместе с фибриллами F-актина, чувствительных к стресс-

факторам (F-actin stress fibers), локализуется в плотных контактах между энтероцитами, где этот комплекс белков регулирует целостность ГИБ [56].

Из материалов, изложенных в обзоре, становится очевидным, что системный подход, используемый при оценке микробиома ЖКТ хозяина в формировании ГИБ, должен способствовать выявлению микроорганизмов-индикаторов с новыми свойствами, что позволит повысить эффективность пищевых опций организма-хозяина на микробиом ЖКТ.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема FGUS 2022-0017 ФГБНУ «ФНЦ пищевых систем им. В.М. Горбатова» РАН).

## ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ

### Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

**Лоскутов Святослав Игоревич**, канд. с-х. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории биотехнологии и биоинженерии, Всероссийский научно-исследовательский институт пищевых добавок - филиал ФГБНУ "Федеральный научный центр пищевых систем им. В.М. Горбатова" РАН, Санкт-Петербург, Россия, 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., 55, + 7 905 214-43-23, lislosk@mail.ru

**Svyatoslav I. Loskutov**, Senior Researcher, laboratory of biotechnology and bioengineering, All-Russian Research Institute for Food Additives — Branch of V. M. Gorbатов Federal Research Center for Food Systems of RAS, Liteyny prospekt, 55, St.-Petersburg, Russian Federation. 191014, St.-Petersburg, Liteyny prospekt, 55, + 7 905 214-43-23, lislosk@mail.ru

### Блок 2. Информация об авторах

**Прошин Сергей Николаевич**, д.м.н, профессор кафедры медико-валеологических дисциплин Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена

**Sergey N. Proshin**, Professor, Doctor of Medical Sciences, Department of Medicine and Valeology, Herzen University

**Рябухин Дмитрий Сергеевич**, канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория структурной переработки биоресурсов, Всероссийский научно-исследовательский институт пищевых добавок - филиал ФГБНУ "Федеральный научный центр пищевых систем им. В.М. Горбатова" РАН, Санкт-Петербург, 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., 55

**Dmitry S. Ryabukhin**, Senior Researcher, laboratory of bioresources processing, All-Russian Research Institute for Food Additives — Branch of V. M. Gorbатов Federal Research Center for Food Systems of RAS, St.-Petersburg, Russia

### **Блок 3. Метаданные статьи**

**ЭВОЛЮЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МИКРОБИОМА ЖКТ И ОРГАНИЗМА-ХОЗЯИНА В ФОРМИРОВАНИИ ЦЕЛОСТНОСТИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОГО БАРЬЕРА**

**EVOLUTIONARY ASPECTS OF INTERACTION OF THE GIT MICROBIOME AND THE HOST BODY IN THE FORMATION OF THE INTEGRITY OF THE GASTROINTESTINAL BARRIER**

**Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

**ЭВОЛЮЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ЦЕЛОСТНОСТИ  
ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОГО БАРЬЕРА**

**EVOLUTIONARY ASPECTS INTEGRITY OF THE GASTROINTESTINAL  
BARRIER**

**Ключевые слова:** микробиом, эволюция, гастроинтестинальный барьер, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), белок, трансляционная биомедицина

**Key words:** microbiome, evolution, gastrointestinal barrier (GIB), gastrointestinal tract (GIT), protein, translational biomedicine

**ОБЗОРЫ**

Количество страниц текста – 8, количество таблиц – 0, количество рисунков – 0.

10.11.2020

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или
1	Abhyankar W.R., Zheng L., Brul S., de Koster C.G., de Koning L.J. <a href="#">Vegetative cell and spore proteomes of <i>Clostridioides difficile</i> show finite differences and reveal potential protein markers.</a> <i>J. Proteome Res.</i> , 2019, vol. 18, no. 11, pp. 3967-3976		<a href="https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jproteome.9b00413">https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jproteome.9b00413</a> [doi: 10.1021/acs.jproteome.9b00413]
2	Barko P.C., McMichael M.A., Swanson K.S., Williams D.A. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. <i>J. Vet. Intern. Med.</i> , 2018, vol. 32, pp. 9-25		<a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jvim.14875">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jvim.14875</a> [doi: 10.1111/jvim.14875]
3	Cani P.D., Delzenne N.M. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota. <i>Curr. Opin. Pharmacol.</i> , 2009, vol. 9, no. 6, pp. 737-743		<a href="https://europepmc.org/article/med/19628432">https://europepmc.org/article/med/19628432</a> [doi: 10.1016/j.coph.2009.06.016]
4	Cani, P.D., Delzenne N.M. Involvement of the gut microbiota in the development of low grade inflammation associated with obesity: focus on this neglected partner. <i>Acta Gastroenterol. Belg.</i> , 2010, vol. 73, pp. 267-269		<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20690567/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20690567/</a>

5	Cecil R.L., Nicholls E.E., Stainsby W.J. Bacteriology of the blood and joints in rheumatic fever. <i>J. Exp. Med.</i> , 1929, vol. 50, pp. 617-642		<a href="https://rupress.org/jem/article/50/5/617/9939/BACTERIOLOGY-OF-THE-BLOOD-AND-JOINTS-IN-RHEUMATIC">https://rupress.org/jem/article/50/5/617/9939/BACTERIOLOGY-OF-THE-BLOOD-AND-JOINTS-IN-RHEUMATIC</a> [doi: 10.1084/jem.50.5.617]
6	Clark A., Mach N. Exercise-induced stress behavior, gut microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. <i>Journal of the International Society of Sports Nutrition</i> , 2016, vol. 13, pp. 43		<a href="https://jissn.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12970-016-0155-6">https://jissn.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12970-016-0155-6</a> [doi: 10.1186/s12970-016-0155-6]
7	Circu M.L., Aw T.Y. Intestinal redox biology and oxidative stress. <i>Semin. Cell Dev. Biol.</i> , 2012, vol. 23, pp. 729-737		<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1084952112000675?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1084952112000675?via%3Dihub</a> [doi: 10.1016/j.semcd.2012.03.014]
8	Code C.F. Histamine and gastric secretion. Ed. Wolstenholme G., O'Connor C. Little Brown & Co, 1956, pp 189-219		<a href="https://ujms.net/index.php/ujms/article/download/7212/12988">https://ujms.net/index.php/ujms/article/download/7212/12988</a>
9	Conroy M.J., Bullough P.A., Merrick M., Avent N.D. Modelling the human rhesus proteins: implications for structure and function. <i>Br. J. Haematol.</i> , 2005, vol. 131, pp. 543-551		<a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2005.05786.x">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2005.05786.x</a> [doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05786.x]
10	Delzenne N.M., Neyrinck A.M., Backhed F., Cani P.D. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. <i>Nat. Rev. Endocrinol.</i> , 2011, vol. 7, pp. 639-646		<a href="https://www.nature.com/articles/nrendo.2011.126">https://www.nature.com/articles/nrendo.2011.126</a> [doi: 10.1038/nrendo.2011.126]
11	<a href="#">Eisen J.A.</a> A phylogenomic study of the MutS family of proteins. <i>Nucleic Acids Res.</i> , 1998, vol. 26, no. 18, pp. 4291-4300		<a href="https://academic.oup.com/nar/article/26/18/4291/2902295?login=false">https://academic.oup.com/nar/article/26/18/4291/2902295?login=false</a> [doi: 10.1093/nar/26.18.4291]
12	Ercolini A.M., Miller S.D. The role of		<a href="https://academic.oup.com/cei/article/155/1/1/6457313?logi">https://academic.oup.com/cei/article/155/1/1/6457313?logi</a>



	infections in autoimmune disease. <i>Clin. Exp. Immunol.</i> , 2009, vol. 155, pp. 1-15		n=false [doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03834.x]
13	Faith J.J., McNulty N.P., Rey F.E., Gordon J.I. Predicting a human gut microbiota's response to diet in gnotobiotic mice. <i>Science</i> , 2011, vol. 333, no 6038, pp. 101-104		<a href="https://www.science.org/doi/10.1126/science.1206025">https://www.science.org/doi/10.1126/science.1206025</a> [doi: 10.1126/science.1206025]
14	Ferrier L. Significance of increased human colonic permeability in response to corticotrophin-releasing hormone (CRH). <i>Gut</i> , 2008, vol. 57, pp. 7-9		<a href="https://gut.bmj.com/content/57/1/7">https://gut.bmj.com/content/57/1/7</a> [doi: 10.1136/gut.2007.129841]
15	Freestone P.P., <a href="#">Sandrini S.M.</a> , <a href="#">Haigh R.D.</a> , <a href="#">Lyte M.</a> Microbial endocrinology: how stress influences susceptibility to infection. <i>Trends Microbiol.</i> , 2008, vol. 16, no. 2, pp. 55-64		<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0966842X07002521?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0966842X07002521?via%3Dihub</a> [doi: 10.1016/j.tim.2007.11.005]
16	<a href="#">Gao W.</a> , <a href="#">Howden B.P.</a> , <a href="#">Stinear T.P.</a> Evolution of virulence in <i>Enterococcus faecium</i> , a hospital-adapted opportunistic pathogen. <i>Curr. Opin. Microbiol.</i> , 2018, vol. 41, pp. 76-82		<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369527417300760?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369527417300760?via%3Dihub</a> [doi: 10.1016/j.mib.2017.11.030]
17	Gareau M.G., Sherman P.M., Walker W.A. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. <i>Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.</i> , 2010, vol. 7, pp. 503-514		<a href="https://www.nature.com/articles/nrgastro.2010.117">https://www.nature.com/articles/nrgastro.2010.117</a> [doi: 10.1038/nrgastro.2010.117]
18	Gareau M.G., Silva M.A., Perdue M.H. Pathophysiological mechanisms of stress-induced intestinal damage. <i>Curr.</i>		<a href="http://www.eurekaselect.com/article/12016">http://www.eurekaselect.com/article/12016</a> [doi: 10.2174/156652408784533760]

	<i>Mol. Med.</i> , 2008, vol. 8, pp. 274-281		
19	Gazzarrini S., Lejay L., Gojon A., Ninnemann O., Frommer W.B., von Wiren N. Three functional transporters for constitutive, diurnally regulated, and starvation-induced uptake of ammonium into <i>Arabidopsis</i> roots. <i>Plant Cell</i> , 1999, vol. 11, pp. 937-947		<a href="https://academic.oup.com/plcell/article/11/5/937/6008548">https://academic.oup.com/plcell/article/11/5/937/6008548</a> [doi: 10.1105/tpc.11.5.937]
20	Gerbe F., van Es J.H., Makrini L., Brulin B., Mellitzer G., Robine S., Romagnolo B., Shroyer N.F., Bourgaux J.-F., Pignodel C., Clevers H., Jay P.. Distinct ATOH1 and Neurog3 requirements define tuft cells as a new secretory cell type in the intestinal epithelium. <i>J. Cell Biol.</i> , 2011, vol. 192, pp. 767-780		<a href="https://rupress.org/jcb/article/192/5/767/36399/Distinct-ATOH1-and-Neurog3-requirements-define">https://rupress.org/jcb/article/192/5/767/36399/Distinct-ATOH1-and-Neurog3-requirements-define</a> [doi: 10.1083/jcb.201010127]
21	Gravitz, L. Microbiome: the critters within. <i>Nature</i> , 2012, vol. 485, pp. S12-13		<a href="https://www.nature.com/articles/485S12a">https://www.nature.com/articles/485S12a</a> [doi: 10.1038/485S12a]
22	Hackette S.L., Skye G.E., Burton C., Segel I.H. Characterization of an ammonium transport system in filamentous fungi with methylammonium-14C as the substrate. <i>J. Biol. Chem.</i> , 1970, vol. 245, pp. 4241-4250		<a href="https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)63786-5/fulltext">https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)63786-5/fulltext</a> [doi: 10.1016/S0021-9258(19)63786-5]
23	Hazenbergh M.P., Herder W.W. de, Visser T.J. Hydrolysis of iodothyronine conjugates by intestinal bacteria. <i>FEMS Microbiol. Rev.</i> , 1988, vol. 4, pp. 9-16		<a href="https://academic.oup.com/femsre/article/4/1/9/623700?login=false">https://academic.oup.com/femsre/article/4/1/9/623700?login=false</a> [doi: 10.1111/j.1574-6968.1988.tb02709.x-i1]
24	de Herder W.W., Hazenbergh M.P., Pennock-Schroder A.M., Hennemann G.,		<a href="https://europepmc.org/article/med/3724259">https://europepmc.org/article/med/3724259</a>

	Visser T.J. Rapid and bacteria-dependent in vitro hydrolysis of iodothyronine-conjugates by intestinal contents of humans and rats. <i>Med. Biol.</i> , 1986, vol. 64, no. 1, pp. 31-35		
25	Jeffrey M.P., MacPherson C.W., Mathieu O., Tompkins T.A., Green-Johnson J.M. <a href="#">Secretome-mediated interactions with intestinal epithelial cells: a role for secretome components from <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011 in the attenuation of <i>Salmonella enterica</i> Serovar Typhimurium secretome and TNF-<math>\alpha</math>-induced proinflammatory responses.</a> <i>J. Immunol.</i> , 2020, vol. 204, no. 9, pp. 2523-2534		<a href="https://www.jimmunol.org/content/early/2020/03/31/jimmunol.1901440">https://www.jimmunol.org/content/early/2020/03/31/jimmunol.1901440</a> [doi: 10.4049/jimmunol.1901440]
26	Ji Q., Hashimi S., Liu Z., Zhang J., Chen Y., Huang C.-H. CeRh1 (rhr-1) is a dominant Rhesus gene essential for embryonic development and hypodermal function in <i>Caenorhabditis elegans</i> . <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> , 2006, vol. 103, no. 15, pp. 5881-5886		<a href="https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.0600901103">https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.0600901103</a> [doi: 0.1073/pnas.0600901103]
27	Khademi S., O'Connell J., Remis J., Robles-Colmenares Y., Miercke L.J., Stroud R.M. Mechanism of ammonia transport by Amt/MEP/Rh: structure of AmtB at 1.35 Å. <i>Science</i> , 2004, vol. 305, pp. 1587-1594		<a href="https://www.science.org/doi/10.1126/science.1101952">https://www.science.org/doi/10.1126/science.1101952</a> [doi: 10.1126/science.1101952]
28	Knepper M.A. NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> transport in the		<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1890804/#:~:text=This%2">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1890804/#:~:text=This%2</a>

	kidney. <i>Kidney Int. Suppl.</i> , 1991, vol. 33, pp. S95-S102		0NH4%2B%20transport%20process%20is,tubule%20and%20thick%20ascending%20limb.
29	Koch M., Wrighta K.E., Ottob O., Herbigb M., Salinasc N.D., Toliac N.H., Satchwelld T.J., Guckb J., Brookse N.J., Bauma J. Plasmodium falciparum erythrocyte-binding antigen 175 triggers a biophysical change in the red blood cell that facilitates invasion. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> , 2017, vol. 114, no. 16, pp. 4225-4230		<a href="https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1620843114">https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1620843114</a> [doi: 10.1073/pnas.1620843114]
30	Konturek P.C., Konturek S.J., Sito E.,Kwiecien N.,Obtulowicz W.,BielanskiW., HahnE.G.Luminal alpha methyl histamine stimulates gastric secretion in duodenal ulcer patients via releasing gastrin. <i>Eur. J.Pharmacol.</i> , 2001, vol. 301, pp. 181-192		<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299901007208?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299901007208?via%3Dihub</a> [doi: 10.1016/S0014-2999(01)00720-8]
31	Lauter F.R., Ninnemann O., Bucher M., Riesmeier J.W., Frommer W.B. Preferential expression of an ammonium transporter and of two putative nitrate transporters in root hairs of tomato. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> , 1996, vol. 93, pp. 8139-8144		<a href="https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.93.15.8139">https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.93.15.8139</a> [doi: 10.1073/pnas.93.15.8139]
32	Lesouhaitier O., Clamens T., Rosay T., Desriac F., Louis M., Rodrigues S., Gannesen A., Plakunov V.K., Bouffartigues E., Tahrioui A., Bazire A.,		<a href="https://www.karger.com/Article/FullText/493926">https://www.karger.com/Article/FullText/493926</a> [doi: 10.1159/000493926]

	Dufour A., Cornelis P., Chevalier S., Feuilloley M.G. <a href="#">Host Peptidic Hormones Affecting Bacterial Biofilm Formation and Virulence</a> . <i>J. Innate Immun.</i> , 2019, vol. 11, no. 3, pp. 227-241		
33	<a href="#">Li R.</a> , <a href="#">Li Y.</a> , <a href="#">Li C.</a> , <a href="#">Zheng D.</a> , <a href="#">Chen P.</a> Gut microbiota and endocrine disorder. <i>Adv. Exp. Med. Biol.</i> , 2020, vol. 1238, pp. 143-164		<a href="https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-15-2385-4_9">https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-15-2385-4_9</a> [doi: 10.1007/978-981-15-2385-4_9]
34	Merrick M., Javelle A., Durand A., Severi E., Thornton J., Avent N.D., Conroy M.J., Bullough P.A. The <i>Escherichia coli</i> AmtB protein as a model system for understanding ammonium transport by Amt and Rh proteins. <i>Transfus. Clin. Biol.</i> , 2006, vol. 13, pp. 97-102		<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1246782006000036?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1246782006000036?via%3Dihub</a> [doi: 10.1016/j.tracli.2006.02.015]
35	<a href="#">Miljkovic M.</a> , <a href="#">Marinkovic P.</a> , <a href="#">Novovic K.</a> , <a href="#">Jovcic B.</a> , <a href="#">Terzic-Vidojevic A.</a> , <a href="#">Kojic M.</a> AggLr, a novel aggregation factor in <i>Lactococcus raffinolactis</i> BGTRK10-1: its role in surface adhesion. <i>Biofouling</i> , 2018, vol. 34, no. 6, pp. 685-698		<a href="https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08927014.2018.1481956?journalCode=gbif20">https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08927014.2018.1481956?journalCode=gbif20</a> [doi: 10.1080/08927014.2018.1481956]
36	<a href="#">Ochola-Oyier L.I.</a> , <a href="#">Okombo J.</a> , <a href="#">Wagatua N.</a> , <a href="#">Ochieng J.</a> , <a href="#">Tetteh K.K.</a> , <a href="#">Fegan G.</a> , <a href="#">Bejon P.</a> , <a href="#">Marsh K.</a> Comparison of allele frequencies of <i>Plasmodium falciparum</i> merozoite antigens in malaria infections sampled in different years in a Kenyan population. <i>Malar J.</i> , 2016, vol. 15, no. 1,		<a href="https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-016-1304-8">https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-016-1304-8</a> [doi: 10.1186/s12936-016-1304-8]

	<i>pp. 261</i>		
37	de Oliveira E.P., Burini R.C., Jeukendrup A. Gastrointestinal complaints during exercise: Prevalence, etiology, and nutritional recommendations. <i>Sports Med.</i> , 2014, vol. 44, pp. 79-85		<a href="https://link.springer.com/article/10.1007/s40279-014-0153-2">https://link.springer.com/article/10.1007/s40279-014-0153-2</a> [doi: 10.1007/s40279-014-0153-2]
38	Olszak T., An D., Zeissig S., Vera M.P., Richter J., Franke A., Glickman J.N., Siebert R., Baron R.M., Kasper D.L., Blumberg R.S. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. <i>Science</i> , 2012, vol. 336, pp. 489-493		<a href="https://www.science.org/doi/10.1126/science.1219328">https://www.science.org/doi/10.1126/science.1219328</a> [doi: 10.1126/science.1219328]
39	Paul A.S., Egan E.S., Duraisingh M.T. Host-parasite interactions that guide red blood cell invasion by malaria parasites. <i>Curr. Opin. Hematol.</i> , 2015, vol. 22, no. 3, pp. 220-226		<a href="https://journals.lww.com/co-hematology/Abstract/2015/05000/Host_parasite_interactions_that_guide_red_blood.6.aspx">https://journals.lww.com/co-hematology/Abstract/2015/05000/Host_parasite_interactions_that_guide_red_blood.6.aspx</a> [doi: 10.1097/MOH.000000000000135]
40	Pavlov I.P. The Work of The Digestive Glands. London: Charles Griffin & Co. Ltd. 1902. 266p.		<a href="https://www.worldcat.org/title/work-of-the-digestive-glands/oclc/48391373">https://www.worldcat.org/title/work-of-the-digestive-glands/oclc/48391373</a>
41	Pelaseyed T., Bergström J.H., Gustafsson J.K., Ermund A., Birchenough G.M., Schütte A., van der Post S., Svensson F., Rodríguez-Piñeiro A.M., Nyström E.E., Wising C., Johansson M.E., Hansson G.C. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and		<a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imr.12182">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imr.12182</a> [doi: 10.1111/imr.12182]

	interact with the immune system. <i>Immunol. Rev.</i> , 2014, vol. 260, pp. 8-20		
42	Popielski L. $\beta$ -imidiazolylaethylamin und die Organextrakte. <i>Pflug. Arch. Ges. Physiol.</i> , 1920, vol. 178, pp. 237-259		<a href="https://link.springer.com/article/10.1007/BF01722025">https://link.springer.com/article/10.1007/BF01722025</a> [doi: 10.1007/BF01722025]
43	<a href="#">Proctor L.M.</a> , <a href="#">Creasy H.H.</a> , <a href="#">Fettweis J.M.</a> , <a href="#">Lloyd-Price J.</a> , <a href="#">Mahurkar A.</a> , <a href="#">Zhou W.</a> , <a href="#">Buck G.A.</a> , <a href="#">Snyder M.P.</a> , <a href="#">Strauss J.F.</a> , <a href="#">Weinstock G.M.</a> , <a href="#">White O.</a> , <a href="#">Huttenhower C.</a> The Integrative human microbiome project. <i>Nature</i> , 2019, vol. 569, no. 7758, pp. 641-648		<a href="https://www.nature.com/articles/s41586-019-1238-8">https://www.nature.com/articles/s41586-019-1238-8</a> [doi: 10.1038/s41586-019-1238-8]
44	<a href="#">Rajagopala S.V.</a> , <a href="#">Vashee S.</a> , <a href="#">Oldfield L.M.</a> , <a href="#">Suzuki Y.</a> , <a href="#">Venter J.C.</a> , <a href="#">Telenti A.</a> , <a href="#">Nelson K.E.</a> The Human Microbiome and Cancer. <i>Cancer Prev. Res. (Phila)</i> , 2017, vol. 10, no. 4, pp. 226-234		<a href="https://aacrjournals.org/cancerpreventionresearch/article/10/4/226/46620/The-Human-Microbiome-and-CancerThe-Human">https://aacrjournals.org/cancerpreventionresearch/article/10/4/226/46620/The-Human-Microbiome-and-CancerThe-Human</a> [doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0249]
45	Saier M.H., Eng B.H., Fard S., Garg J., Haggerty D.A, Hutchinson W.J., Jack D.L., Lai E.C., Liu H.J., Nusinew D.P., Omar A.M., Pao S.S., Paulsen I.T., Quan J.A., Sliwinski M., Tseng T.-T., Wachi S., Young G.B. Phylogenetic characterization of novel transport protein families revealed by genome analyses. <i>Biochim. Biophys. Acta</i> , 1999, vol. 1422, pp. 1-56		<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304415798000239?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304415798000239?via%3Dihub</a> [doi: 10.1016/s0304-4157(98)00023-9]
46	<a href="#">Sarkodie E.K.</a> , <a href="#">Zhou S.</a> , <a href="#">Baidoo S.A.</a> , <a href="#">Chu W.</a> Influences of stress hormones on microbial infections. <i>Microb. Pathog.</i> ,		<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401018306144?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401018306144?via%3Dihub</a> [doi: 10.1016/j.micpath.2019.04.013]

	2019, vol. 131, pp. 270-276		
47	<a href="#">Shan B.</a> , <a href="#">Ai Z.</a> , <a href="#">Zeng S.</a> , <a href="#">Song Y.</a> , <a href="#">Song J.</a> , <a href="#">Zeng Q.</a> , <a href="#">Liao Z.</a> , <a href="#">Wang T.</a> , <a href="#">Huang C.</a> , <a href="#">Su D.</a> Gut microbiome-derived lactate promotes to anxiety-like behaviors through GPR81 receptor-mediated lipid metabolism pathway. <i>Psychoneuroendocrinology</i> , 2020, vol. 117, pp. 104699		<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306453020301189?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306453020301189?via%3Dihub</a> [doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104699]
48	<a href="#">Shen J.</a> , <a href="#">Obin M.S.</a> , <a href="#">Zhao L.</a> The gut microbiota, obesity and insulin resistance. <i>Mol. Aspects Med.</i> , 2013, vol. 34, no. 1, pp. 39-58		<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0098299712001288?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0098299712001288?via%3Dihub</a> [doi: 10.1016/j.mam.2012.11.001]
49	Siciliano R.A., Mazzeo M.F. Molecular mechanisms of probiotic action: a proteomic perspective. <i>Curr. Opin. Microbiol.</i> , 2012, vol. 15, pp. 390-396		<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369527412000446?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369527412000446?via%3Dihub</a> [doi: 10.1016/j.mib.2012.03.006]
50	Sommer F., Backhed F. The gut microbiota engages different signaling pathways to induce Duox2 expression in the ileum and colon epithelium. <i>Mucosal Immunol.</i> , 2015, vol. 8, pp. 372-379		<a href="https://www.nature.com/articles/mi201474">https://www.nature.com/articles/mi201474</a> [doi: 10.1038/mi.2014.74]
51	<a href="#">Strausberg R.L.</a> , <a href="#">Feingold E.A.</a> , <a href="#">Grouse L.H.</a> , <a href="#">Derge J.G.</a> , <a href="#">Klausner R.D.</a> , <a href="#">Collins F.S.</a> , <a href="#">Wagner L.</a> , <a href="#">Shenmen C.M.</a> , <a href="#">Schuler G.D.</a> , <a href="#">Altschul S.F.</a> , <a href="#">Zeeberg B.</a> , <a href="#">Buetow K.H.</a> , <a href="#">Schaefer C.F.</a> , <a href="#">Bhat N.K.</a> , <a href="#">Hopkins R.F.</a> , <a href="#">Jordan H.</a> , <a href="#">Moore T.</a> , <a href="#">Max S.I.</a> , <a href="#">Wang J.</a> , <a href="#">Hsieh F.</a> , <a href="#">Diatchenko L.</a> , <a href="#">Marusina K.</a> ,		<a href="https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.242603899">https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.242603899</a> [doi: 10.1073/pnas.242603899]



	<p><a href="#">Farmer A.A.</a>, <a href="#">Rubin G.M.</a>, <a href="#">Hong L.</a>,  <a href="#">Stapleton M.</a>, <a href="#">Soares M.B.</a>, <a href="#">Bonaldo M.F.</a>,  <a href="#">Casavant T.L.</a>, <a href="#">Scheetz T.E.</a>, <a href="#">Brownstein M.J.</a>,  <a href="#">Usdin T.B.</a>, <a href="#">Toshiyuki S.</a>, <a href="#">Carninci P.</a>,  <a href="#">Prange C.</a>, <a href="#">Raha S.S.</a>, <a href="#">Loquellano N.A.</a>,  <a href="#">Peters G.J.</a>, <a href="#">Abramson R.D.</a>, <a href="#">Mullahy S.J.</a>,  <a href="#">Bosak S.A.</a>, <a href="#">McEwan P.J.</a>, <a href="#">McKernan K.J.</a>,  <a href="#">Malek J.A.</a>, <a href="#">Gunaratne P.H.</a>, <a href="#">Richards S.</a>,  <a href="#">Worley K.C.</a>, <a href="#">Hale S.</a>, <a href="#">Garcia A.M.</a>, <a href="#">Gay L.J.</a>,  <a href="#">Hulyk S.W.</a>, <a href="#">Villalon D.K.</a>, <a href="#">Muzny D.M.</a>,  <a href="#">Sodergren E.J.</a>, <a href="#">Lu X.</a>, <a href="#">Gibbs R.A.</a>,  <a href="#">Fahey J.</a>, <a href="#">Helton E.</a>, <a href="#">Kettelman M.</a>, <a href="#">Madan A.</a>,  <a href="#">Rodrigues S.</a>, <a href="#">Sanchez A.</a>, <a href="#">Whiting M.</a>,  <a href="#">Madan A.</a>, <a href="#">Young A.C.</a>, <a href="#">Shevchenko Y.</a>,  <a href="#">Bouffard G.G.</a>, <a href="#">Blakesley R.W.</a>,  <a href="#">Touchman J.W.</a>, <a href="#">Green E.D.</a>, <a href="#">Dickson M.C.</a>,  <a href="#">Rodriguez A.C.</a>, <a href="#">Grimwood J.</a>,  <a href="#">Schmutz J.</a>, <a href="#">Myers R.M.</a>, <a href="#">Butterfield Y.S.</a>,  <a href="#">Krzywinski M.I.</a>, <a href="#">Skalska U.</a>, <a href="#">Smailus D.E.</a>,  <a href="#">Schnerch A.</a>, <a href="#">Schein J.E.</a>, <a href="#">Jones S.J.</a>,  <a href="#">Marra M.A.</a> <a href="#">Mammalian Gene Collection Program Team</a>.  Generation and initial analysis of more than 15,000 full-length human and mouse cDNA sequences. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i>, 2002, vol. 99, no. 26, pp. 16899-16903</p>		
52	<p><a href="#">Togo A.H.</a>, <a href="#">Diop A.</a>, <a href="#">Bittar F.</a>, <a href="#">Maraninchi M.</a>,  <a href="#">Valero R.</a>, <a href="#">Armstrong N.</a>, <a href="#">Dubourg G.</a>,  <a href="#">Labas N.</a>, <a href="#">Richez M.</a>, <a href="#">Delerce J.</a>, <a href="#">Levasseur</a></p>		<p><a href="https://link.springer.com/article/10.1007/s10482-018-1104-y">https://link.springer.com/article/10.1007/s10482-018-1104-y</a>  [doi: 10.1007/s10482-018-1104-y]</p>

	<a href="#">A.</a> , <a href="#">Fournier P.E.</a> , <a href="#">Raoult D.</a> , <a href="#">Million M.</a> Description of <i>Mediterraneibactermassiliensis</i> , gen. nov., sp. nov., a new genus isolated from the gut microbiota of an obese patient and reclassification of <i>Ruminococcusfaecis</i> , <i>Ruminococcuslactaris</i> , <i>Ruminococcus torques</i> , <i>Ruminococcusgnavus</i> and <i>Clostridium glycyrrhizinilyticum</i> as <i>Mediterraneibacterfaecis</i> comb. nov., <i>Mediterraneibacterlactaris</i> comb. nov., <i>Mediterraneibacter torques</i> comb. nov., <i>Mediterraneibactergnavus</i> comb. nov. and <i>Mediterraneibacterglycyrrhizinilyticus</i> comb. nov. <a href="#">Antonie Van Leeuwenhoek</a> , 2018, Vol. 111, no. 11, pp. 2107-2128		
53	Triboulet H., Coyon A. Le Rhumatisme Articulare Aigu En Bacteriologie. Paris: Librairie J.-B. Bailliere et Fils, 1900. 100 p.		<a href="https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5610370d.texteImage">https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5610370d.texteImage</a>
54	Wallon C., Yang P.C., Keita A.V., Ericson A.C., McKay D.M., Sherman P.M., Perdue M.H., Söderholm J.D. <a href="#">Corticotropin-releasing hormone (CRH) regulates macromolecular permeability via mast cells in normal human colonic biopsies in vitro.</a> <i>Gut</i> , 2008, vol. 57, no. 1, pp. 50-58		<a href="https://gut.bmj.com/content/57/1/50">https://gut.bmj.com/content/57/1/50</a> [doi: 10.1136/gut.2006.117549]
55	<a href="#">Wang F.</a> , <a href="#">Meng W.</a> , <a href="#">Wang B.</a> , <a href="#">Qiao L.</a> <i>Helicobacter pylori</i> -induced gastric		<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383513005910?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383513005910?via%3Dihub</a>

	inflammation and gastric cancer. <i>Cancer Lett.</i> , 2014, vol. 345, no. 2, pp. 196-202		[doi: 10.1016/j.canlet.2013.08.016]
56	<a href="#">Wang R.X.</a> , <a href="#">Lee J.S.</a> , <a href="#">Campbell E.L.</a> , <a href="#">Colgan S.P.</a> Microbiota-derived butyrate dynamically regulates intestinal homeostasis through regulation of actin-associated protein synaptopodin. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> , 2020, vol. 117, no 21, pp. 11648-11647.		<a href="https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1917597117">https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1917597117</a> [doi: 10.1073/pnas.1917597117]
57	Warren R.J., Marshall B.J. Unidentified curved bacilli in gastric epithelium in active chronic gastritis. <i>Lancet</i> , 1983, vol. 321, no 8336, pp. 1273-1275		<a href="https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(83)92719-8/fulltext">https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(83)92719-8/fulltext</a> [doi: 10.1016/S0140-6736(83)92719-8]
58	Wells J.M., Rossi O., Meijerink M., van Baarlen P. Epithelial crosstalk at the microbiota–mucosal interface. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> , 2011, Vol. 108, pp. 4607-4614		<a href="https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1000092107">https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1000092107</a> [doi: 10.1073/pnas.1000092107]
59	<a href="#">Weng Y.</a> , <a href="#">Chen T.</a> , <a href="#">Ren J.</a> , <a href="#">Lu D.</a> , <a href="#">Liu X.</a> , <a href="#">Lin S.</a> , <a href="#">Xu C.</a> , <a href="#">Lou J.</a> , <a href="#">Chen X.</a> , <a href="#">Tang L.</a> The Association Between Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer Polymorphisms and Coronary Heart Disease: A Potential Way to Predict Disease. <i>DNA Cell Biol.</i> , 2020, vol. 39, no. 2, pp. 244-254		<a href="https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dna.2019.5015">https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dna.2019.5015</a> [doi: 10.1089/dna.2019.5015]
60	<a href="#">Yin Q.</a> , <a href="#">Srivastava K.</a> , <a href="#">Gebremedhin A.</a> , <a href="#">Makuria A.T.</a> , <a href="#">Flegel W.A.</a> Long-range haplotype analysis of the malaria parasite		<a href="https://www.nature.com/articles/s41439-018-0024-8">https://www.nature.com/articles/s41439-018-0024-8</a> [doi: 10.1038/s41439-018-0024-8]

	receptor gene <i>ACKR1</i> in an East-African population. <i>Hum. Genome Var.</i> , 2018, vol. 5, pp. 26		
61	<a href="#">Yunck R.</a> , <a href="#">Cho H.</a> , <a href="#">Bernhardt T.G.</a> Identification of MltG as a potential terminase for peptidoglycan polymerization in bacteria. <i>Mol. Microbiol.</i> , 2016, vol. 99, no. 4, pp. 700-718		<a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/mmi.13258">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/mmi.13258</a> [doi: 10.1111/mmi.13258]
62	Zoetendal E.G., Raes J., van den Bogert B., Arumugam M., Booiijink C.C.G.M., Troost F.J., Bork P., Wels M., de Vos W.M., Kleerebezem M.. The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates. <i>ISME J.</i> , 2012, vol. 6, pp.1415-1426		<a href="https://www.nature.com/articles/ismej2011212">https://www.nature.com/articles/ismej2011212</a> [doi: 10.1038/ismej.2011.212]
63	Zuhl M., Schneider S., Lanphere K., Conn C., Dokladny K., Moseley P. Exercise regulation of intestinal tight junction proteins. <i>Br. J. Sports Med.</i> , 2014, vol. 48, no. 12, pp. 980-986		<a href="https://bjsm.bmj.com/content/48/12/980">https://bjsm.bmj.com/content/48/12/980</a> [doi: 10.1136/bjsports-2012-091585]