



# Филометаболическое ядро микробиоты кишечника

Ситкин С.И. • Ткаченко Е.И. • Вахитов Т.Я.

Авторы обсуждают теорию сверхорганизма человека и его микробиоты (микробиома), мутуалистические взаимоотношения между которыми реализуются в пределах оси «микробиота – кишечник – мозг», включающей в себя эндокринные, иммунные и нейрогуморальные пути. Представлены новейшие концепции энтеротипов микробиома и ключевой микробиоты кишечника (ядра микробиоты), важные для понимания роли симбиотических микроорганизмов в жизнедеятельности организма человека, объяснения патогенеза многих хронических заболеваний человека (не только гастроэнтерологических), а также поиска эффективных терапевтических мишеней. Показана перспективность функционально-ориентированных подходов к изучению микробиоты, позволивших выдвинуть концепцию филометаболического (филофункционального) ядра, представляющего собой набор эволюционно стабильных видов микроорганизмов, отвечающих за большинство

основных функций микробиоты, таких как ферментация полисахаридов (гликанов), продукция короткоцепочечных жирных кислот (бутират, пропионат, ацетат), утилизация водорода, продукция лактата, метаболизм аминокислот, желчных кислот, холина, продукция витаминов и некоторых биологически активных соединений – противовоспалительных, антимикробных, иммуностимулирующих. Авторами впервые описаны основные функциональные группы микроорганизмов филометаболического ядра микробиоты кишечника, обеспечивающие ключевые метаболические функции, а также ведущие характеристики самого филометаболического ядра. Обсуждаются перспективы коррекции состава и функций филометаболического ядра микробиоты с помощью принципиально нового класса терапевтических агентов – метабиотиков. Выдвинуто предположение, что соотношения между основными компонентами ключевой микробиоты кишечника

отражают фундаментальные процессы, связанные с взаимодействием микробиоты и организма человека, и могут служить эффективными биомаркерами дисбиотических состояний, определяющих развитие той или иной патологии. Например, соотношение между бактероидами и бутират-продуцирующими бактериями, косвенно указывающее на общее количество микробных генов, может быть использовано как для оценки выраженности хронического воспаления различной локализации (от воспалительных заболеваний кишечника до воспалительных изменений в жировой ткани, связанных с метаболическим синдромом), так и для контроля эффективности проводимой терапии.

**Ключевые слова:** биомаркеры дисбиоза кишечника, бутират-продуцирующие бактерии, ключевая микробиота кишечника, метабиотики, филометаболическое ядро микробиоты, функциональные группы микроорганизмов, энтеротипы.

## Человек как сверхорганизм

Организм человека содержит триллионы микроорганизмов, общее количество которых более чем в 10 раз превышает число его собственных клеток, при этом общая масса всей микробиоты человека составляет от 1 до 3% массы его тела. Видовое разнообразие микробиоты измеряется четырехзначным числом (более 1000 видов), а совокупное количество ее генов (микробиом) – семизначным (около 3,3 млн генов), превышая по численности геном человека в 150 раз [1, 2, 3, 4].

Среди всех биотопов организма человека кишечник имеет особое значение, поскольку именно его слизистая оболочка представляет собой наиболее мощный «интерфейс обмена данными» между организмом-хозяином и микробиотой; кроме того, 70% всех микроорганизмов, населяющих организм человека, обитают в толстой кишке [5].

Микробиота кишечника выполняет в организме человека целый ряд важнейших функций, которые условно можно подразделить на 3 основные категории – метаболические, защитные



и трофические (структурные) функции [6, 7, 8]. Функциональные возможности микробиоты кишечника сопоставимы с деятельностью целого органа. Так, например, только по своей метаболической активности микробиота вполне может конкурировать с печенью [9]. Этот факт дал основание говорить о микробиоте как о полном правом, хоть и «невидимом» (англ. *hidden*), метаболическом органе, в свое время незаслуженно «забытом», «обделенном вниманием» (англ. *neglected*) [10, 11, 12, 13, 14]. Учитывая ключевую роль симбиотической микробиоты (в первую очередь микробиоты кишечника) в обеспечении гомеостаза не только желудочно-кишечного тракта, но и организма в целом, сегодня многие ведущие исследователи рассматривают организм человека (и других млекопитающих) как некий «сверхорганизм» («суперорганизм», «метаорганизм»), совокупный геном которого (хологеном) представлен его собственным геномом и микробиомом – коллективным геномом населяющих его прокариотов, преимущественно бактерий и архей [15, 16, 17, 18, 19, 20]. Отметим: человек при этом не является исключением, поскольку, согласно современным представлениям, сверхорганизмами являются большинство, если не все населяющие планету животные и растения [21].

Концепция сверхорганизма, в котором гены человека тесно взаимодействуют с микробиомом, была разработана на основе метагеномных, метатранскриптомных, метапротеомных и метаболомных исследований, связавших функциональную активность микробиоты и метаболизм человека (рис. 1) [22, 23, 24, 25]. Кишечник (прежде всего толстая кишка) в таком сверхорганизме представляет собой своеобразный биореактор с практически неограниченным метаболическим потенциалом, определяемым возможностями именно микробиома [1].

Взаимодействие микробиоты и организма осуществляется на принципах мутуализма (лат. *mutualis* – взаимный, *mutuari* – занимать, заимствовать), отражающих наиболее совершенную форму симбиоза, при которой пользу извлекают как человеческий организм, так и представители микробиоценоза кишечника [26]. По мнению L. Dethlefsen и соавт., общая эволюционная «судьба» людей и их симбиотических бактерий, взаимоотношения между которыми строятся на основе мутуализма, имеет важное значение для поддержания здоровья человека, а экологические и/или генетические изменения, способствующие разобщению человека и микробиоты, могут привести к развитию заболеваний [27].

**Ситкин Станислав Игоревич** – канд. мед. наук, доцент, вед. науч. сотр. лаборатории микробиологии<sup>1</sup>  
 ✉ 197110,  
 г. Санкт-Петербург,  
 ул. Пудожская, 7,  
 Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (812) 543 95 38.  
 E-mail: sitkins@mail.ru

**Ткаченко Евгений Иванович** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней<sup>2</sup>

**Вахитов Тимур Яшарович** – д-р биол. наук, начальник лаборатории микробиологии<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России; 197110, г. Санкт-Петербург, ул. Пудожская, 7, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация

Организм человека «сотрудничает» с микробиотой благодаря явлению метаболической интеграции, существование которого недавно было постулировано отечественными учеными на основании многолетних исследований в области медицины критических состояний [28]. Человек получает от микроорганизмов целый ряд ключевых метаболитов, не только поддерживающих его энергетический баланс (короткоцепочечные жирные кислоты и др.), но и активно участвующих в регуляции экспрессии его генов (например, генов цитохромов P450 в микросомах печени, ответственных за детоксикацию ксенобиотиков), нейротрансмиссии (гамма-аминомасляная кислота, глицин, глутаминовая кислота, метаболиты триптофана и серотонина), иммуномодуляции (гистамин) и других регуляторных и сигнальных процессах (норадреналин, адреналин) [29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36].

Сегодня при развитии концепции сверхорганизма для объяснения патогенеза многих хронических заболеваний человека (не только гастроэнтерологических) и поиска эффективных терапевтических мишеней активно используется понятие оси «микробиота – кишечник – мозг» (рис. 2) [37, 38]. Эта ось включает в себя эндокринные (кортизол), иммунные (цитокины) и нейрогуморальные пути (*n. vagus* и нервная система кишечника). Кортизол, секреция которого регулируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью, влияет на модуляцию иммунного ответа, проницаемость и барьерную функцию кишечника. Короткоцепочечные жирные кислоты и нейроактивные метаболиты микробиоты,

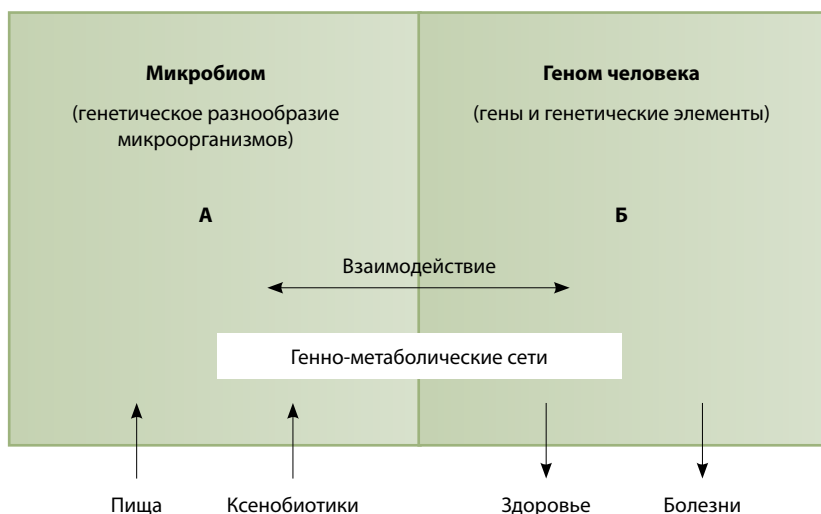
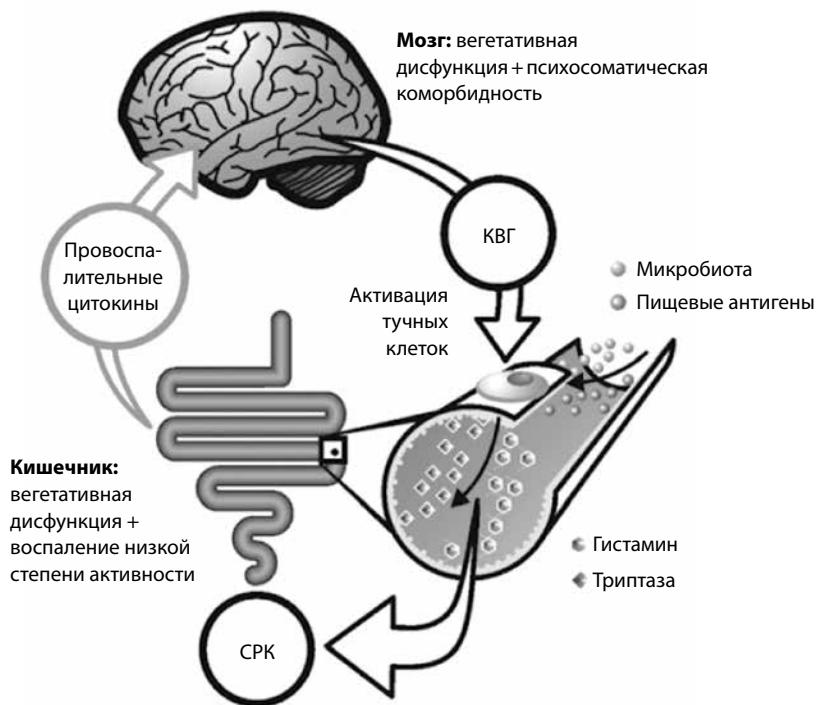


Рис. 1. Функциональная метагеномика суперорганизма (Источник [23] с изменениями)



**Рис. 2.** Ось «микробиота – кишечник – мозг» при синдроме раздраженного кишечника (Источник [37] с изменениями); СРК – синдром раздраженного кишечника, КВГ – кортикотропин-высвобождающий гормон

в свою очередь, модулируют центральную нервную систему. В частности, показано, что микробиота достоверно влияет на серотонинергическую нейротрансмиссию в центральной нервной системе с участием нейроморальных механизмов, связанных с метаболизмом триптофана (прекурсора серотонина) [34].

## Микробное разнообразие желудочно-кишечного тракта

Микробиота желудочно-кишечного тракта представляет собой сложнейшую саморегулирующуюся микробную экосистему, в составе которой находится до  $10^{14}$  микроорганизмов. Количество микробных клеток и видовое разнообразие различных отделов желудочно-кишечного тракта сильно различаются. Бактерии (Bacteria) при этом составляют более 99% прокариотической части микробиоты, археи (Archaea) – менее 1% (0,04–0,8%) [2, 39].

Эукариотическая часть гастроинтестинальной микробиоты представлена грибами (преимущественно *Candida* spp.) и простейшими. Помимо прокариот и эукариот желудочно-кишечный тракт населяют вирусы (в основном бактериофаги) [40].

В желудке представлены бактерии, хорошо переносящие кислую среду, – фирмикуты (*Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Veillonella*), некоторые актинобактерии, бактериоиды (*Prevotella*), протеобактерии (*Helicobacter*) и фузобактерии [41]. В кислой среде (по крайней мере, при  $\text{pH} < 4$ ) количество микроорганизмов, как правило, не превышает  $10^3 \text{ г}^{-1}$  (КОЕ/мл). Однако у тех индивидуумов, значения внутрижелудочного pH которых выше 4, число бактерий может достигать  $10^5$ – $10^6 \text{ г}^{-1}$  [40]. По видовому разнообразию внутрипросветная и пристеночная микробиоты в целом сходны; исключение составляет, пожалуй, один микроорганизм – *Helicobacter pylori*, специфичный именно для слизистой оболочки желудка [42].

В тонкой кишке, особенно в ее дистальных отделах, где pH достигает нейтральных и даже слабощелочных значений, количество микроорганизмов может насчитывать  $10^7$  и даже  $10^8$ – $10^9 \text{ г}^{-1}$ . Микробиота тонкой кишки представлена в основном фирмикутами (представители родов *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, в том числе *E. faecalis* и *E. gallinarum*, *Veillonella*), актинобактериями, бактериоидами, протеобактериями (*Escherichia coli*). В состав внутрипросветной микробиоты входят преимущественно факультативные анаэробы – стрептококки, энтерококки, *E. coli*, в то время как облигатные анаэробы – *Bacteroides* spp. (например, *B. vulgatus*), *Clostridium* spp., *Collinsella aerofaciens*, *Peptostreptococcus* и другие виды (*Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Propionibacterium*) – ассоциированы в основном со слизистой оболочкой тонкой кишки [40, 43].

Наибольшее количество микроорганизмов обитает в толстой кишке – до  $10^{11}$ – $10^{12} \text{ г}^{-1}$ , что составляет около 70% всех микроорганизмов, населяющих организм человека [5].

Исследования, основанные на современных генетических (культурально-независимых) методах, таких как флюоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), полимеразная цепная реакция в режиме реального времени и др. (метагеномика), показали, что микробиота кишечника представлена десятью основными типами (филюмами) бактерий – Actinobacteria, Bacteroidetes, Cyanobacteria, Firmicutes, Fusobacteria, Lentisphaerae, Proteobacteria, Spirochaetes, Synergistetes и Verrucomicrobia, а также одним типом домена Archaea – Euryarchaeota [4, 44, 45, 46]. При этом Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria и Proteobacteria являются доминирующими бактериальными группами, отвечая за состав



80–99% микробиоты кишечника здоровых лиц [4, 44, 47].

Считается, что во взрослой популяции в составе микробиоты толстой кишки преобладают фирмикуты, а у детей и, возможно, пожилых и престарелых людей доминируют бактероиды. Соотношение Firmicutes/Bacteroidetes у взрослых составляет около 4–6, достигая значений 10 и выше, в то время как у детей оно, как правило, меньше и может не превышать 1 [48]. Однако о каких-либо общих закономерностях возрастных изменений данного соотношения говорить еще рано, поскольку исследования малочисленны, а их результаты противоречивы [49, 50]. Уменьшение соотношения Firmicutes/Bacteroidetes наблюдается при воспалительных заболеваниях кишечника, особенно у пациентов с активным процессом [51]. При избыточном весе и ожирении соотношение Firmicutes/Bacteroidetes, наоборот, может увеличиваться, прежде всего за счет уменьшения доли бактероидов [52].

Если говорить о родах бактерий, то представители немногим более 10 родов (*Alistipes*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Collinsella*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Roseburia*, *Ruminococcus* и некоторые другие) отвечают примерно за 70–90% всего состава микробиоты кишечника [2, 53, 54, 55, 56, 57].

Основными и практически единственными представителями архей в микробиоте кишечника выступают метаногены (доминирующий вид – *Methanobrevibacter smithii*), общее количество которых может колебаться от  $10^7$  до  $10^{10}$  г<sup>-1</sup> [57, 58, 59, 60].

Эукариоты в кишечнике представлены преимущественно дрожжеподобными грибами рода *Candida*, встречающимися у 70% здоровых людей [61, 62], а также простейшими; вирусы – бактериофагами [63, 64].

Микробное разнообразие кишечника велико и может достигать по некоторым оценкам 3–5 тысяч видов микроорганизмов, причем многие виды еще даже не изучены [65]. Метагеномные исследования показывают, что на видовом уровне экосистема толстой кишки здоровых людей представлена 1000–1200 филотипами, каждому из которых соответствуют группы последовательностей 16S рибосомной рибонуклеиновой кислоты (рРНК), совпадающие на 97–99%. При этом подавляющее большинство микроорганизмов (75–80%), населяющих кишечник человека, не поддаются (или плохо поддаются) микробиологическому культивированию и могут быть

исследованы только с помощью генетических методов [4, 44, 66, 67, 68, 69, 70].

## Энтеротипы микробиома кишечника человека

В 2011 г. на основании данных метагеномных исследований, охватывающих несколько континентов, международная группа исследователей продемонстрировала существование трех энтеротипов в микробиоме кишечника человека, различающихся по видовому и функциональному составу [46]. Каждый из этих трех энтеротипов может быть идентифицирован по преобладанию одного из трех бактериальных родов: *Bacteroides* (энтеротип 1), *Prevotella* (энтеротип 2) и *Ruminococcus* (энтеротип 3). По мнению авторов, существование энтеротипов не ограничивается микробиомом человека, подобное явление может наблюдаться и у животных.

Энтеротип 1 обогащен представителями тесно связанных родов *Bacteroides* и *Parabacteroides*, получающих энергию преимущественно за счет ферментации углеводов и белков. Эти микроорганизмы обладают мощным сахаролитическим потенциалом – их геном обогащен генами галактозидаз, гексозаминидаз и протеаз, а также генами ферментов гликолиза и пентозофосфатного пути окисления глюкозы [71].

Энтеротип 2 обогащен видами, относящимися к родам *Prevotella* и *Desulfovibrio*, которые способны синергично деградировать гликопротеиновую муцину слизи кишечника: *Desulfovibrio* может повысить скорость десульфатации муцина представителями *Prevotella* за счет утилизации образующегося сульфата [72].

Интересно, что роды *Prevotella* и *Bacteroides* сосуществуют, как правило, только если в составе микробиоты кишечника преобладают Firmicutes. Если же доминантным типом выступают Bacteroidetes, то эти два грамотрицательных рода, по сути, являются взаимоисключающими [3]. Возможно, это правило распространяется только на микробиоту городских жителей промышленных стран. Так, например, в составе микробиоты жителей сельских районов Папуа – Новой Гвинеи роды *Prevotella* и *Bacteroides* успешно сосуществовали, несмотря на преобладание фирмикутов, причем представители каждого рода присутствовали не менее чем в 80% исследованных образцов фекалий [73].

Энтеротип 3 обогащен прежде всего представителями порядка Clostridiales (тип Firmicutes) – родов *Ruminococcus* (семейство Ruminococcaceae) и *Blautia* (семейство Lachnospiraceae). Кроме того,



с энтеротипом 3 тесно связана еще одна муциноутилизирующая бактерия – *Akkermansia muciniphila*, относящаяся к типу *Verrucomicrobia* [74, 75].

По мнению М. Agumugam и соавт., энтеротипы, скорее всего, не связаны ни с особенностями диеты организма-хозяина, ни с его полом, возрастом или индексом массы тела [46]. Связь между энтеротипами и национальной принадлежностью также кажется сомнительной, хотя энтеротип 1, возможно, несколько чаще встречается в японской популяции. Несмотря на то что энтеротипы не связаны с указанными свойствами (признаками) организма человека, принадлежность к тому или иному энтеротипу может определяться сложным сочетанием функциональных параметров организма-хозяина, реактивностью его иммунной системы, физиологическими особенностями желудочно-кишечного тракта (время транзита, уровень внутрипросветного pH и др.). Наличие трех основных энтеротипов не противоречит концепции функциональной избыточности микробиоты и может быть связано с тремя различными путями утилизации водорода в кишечнике. В пользу этой гипотезы, в частности, свидетельствуют данные о различной частоте встречаемости видов *Methanobrevibacter* (метаногенные археи) и *Desulfovibrio* (сульфат-редуцирующие бактерии) у лиц с разными энтеротипами.

Перспективы данного открытия авторы связали с потенциальной возможностью использования энтеротипов в качестве диагностических и прогностических инструментов, например, при колоректальном раке и различных метаболических расстройствах (метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология), а также для идентификации в популяции групп, по-разному реагирующих на диету или лекарственные препараты [46].

Последующие метагеномные исследования частично подтвердили правомерность подобного (биоинформатического) подхода к классификации представителей микробиома кишечника, однако число возможных кластеров, или энтеротипов, у разных авторов различалось, варьируя от 2 до 4 и более.

Так, в исследовании G.D. Wu и соавт. фактически удалось подтвердить существование только двух кластеров, первый из которых представлял собой сочетание энтеротипа 1 (*Bacteroides*) с энтеротипом 3 (*Ruminococcus*), поскольку отличительные признаки последнего были крайне слабо выражены, а второй соответствовал энтеротипу 2 (*Prevotella*) [76]. При этом указанные энтеротипы были строго связаны с характером питания

исследуемых лиц, что не соответствовало первоначальному предположению М. Agumugam и соавт. [46] об отсутствии зависимости энтеротипов от диетических особенностей организма-хозяина. Энтеротип *Bacteroides* был ассоциирован с длительным употреблением животных белков, аминокислот и насыщенных жиров, характерным для «западных» диет с высоким уровнем потребления мяса. Энтеротип *Prevotella*, напротив, был связан с употреблением углеводов и простых сахаров, что указывало на его связь с углеводной диетой, типичной для представителей «аграрных» популяций. Если связь энтеротипов с особенностями питания и заболеваниями, ассоциированными с диетами «западного типа», подтвердится, авторы не исключают возможности профилактической/терапевтической модуляции микробиома (вплоть до изменения энтеротипа) с помощью долгосрочных диетических мероприятий [76, 77].

Интересно, что другое исследование, проведенное еще до выдвижения гипотезы о существовании энтеротипов, показало аналогичную связь между составом микробиома кишечника и особенностями питания детей из европейского города (Флоренция, Италия) и детей из африканской деревни (деревня Булпон, Буркина-Фасо, Западная Африка) [78]. В микробиоме европейских детей, потреблявших пищу с высоким содержанием животных белков и жиров, доминировали таксоны, характерные для энтеротипа *Bacteroides*. В микробиоме африканских детей, диета которых отличалась высоким содержанием пищевых волокон и низким содержанием животных белков и жиров, преобладали представители родов *Prevotella* и *Xylanibacter* (оба из семейства *Prevotellaceae*), геном которых содержит гены, отвечающие за гидролиз целлюлозы и ксилана. Авторы предположили, что виды, ассоциированные с такой диетой, могут выполнять защитную функцию, препятствуя развитию неинфекционных заболеваний кишечника, в том числе воспалительных. Показатели разнообразия/богатства микробиоты кишечника, как и уровень бутират-продуцирующих бактерий, у детей из Буркина-Фасо превышали таковые у европейских детей, а численность потенциально патогенных микроорганизмов, относящихся к семейству *Enterobacteriaceae* (*Shigella/Escherichia*) и связанных с диареей, была ниже, чем у детей из Флоренции [78].

Исследование микробиомов здоровых афроамериканцев (Питтсбург, США) и коренных жителей Африки (сельская местность в провинции



Квазулу-Натал, ЮАР) путем анализа последовательностей генов 16S рРНК методом пироквенирования показало схожие результаты – преобладание видов *Prevotella* у большинства натуральных африканцев, соответствующее энтеротипу 2, и преобладание видов *Bacteroides* у афроамериканцев, характерное для энтеротипа 1 [79]. По сравнению с афроамериканцами микробиом африканцев был обогащен представителями родов *Succinivibrio*, *Oscillospira* и *Xylanibacter*, которые, так же как и *Prevotella*, могут быть вовлечены в процессы утилизации крахмала, гемицеллюлозы и ксилана. Примечательно, что ни у одного из обследуемых лиц не было выявлено преобладания видов *Ruminococcus* (энтеротип 3).

Общее бактериальное число, количество бактериальных генов, кодирующих продукцию бутирата, а также количество самих бутират-продуцирующих бактерий (*Faecalibacterium prausnitzii*, кластридиальные кластеры IV и XIVa) у коренных африканцев было выше. Микробиота афроамериканцев, в свою очередь, отличалась несколько большим разнообразием (предположительно, как результат более разнообразной диеты) и была обогащена как потенциально патогенными бактериями (*Escherichia*, *Acinetobacter*, *Streptococcus*), так и непатогенными видами (*Lactobacillus*). Численность представителей бактериальной группы *Bacteroides fragilis*, включающей потенциально патогенные виды, была выше у афроамериканцев [79, 80].

Исследование пар монозиготных близнецов в Республике Корея показало, что микробиота кишечника здоровых корейцев может быть сгруппирована в 2 энтеротипа: энтеротип 1 с преобладанием *Bacteroides* (42%) и энтеротип 2 с преобладанием *Prevotella* (58%) [81]. Энтеротип 3 (*Ruminococcus*) в данном исследовании выявлен не был. Кроме того, энтеротип 1 изобилует видами *Catenibacterium*, а энтеротип 2 – представителями родов *Lactobacillus*, *Dorea* и *Coprococcus*. Энтеротип 2 при этом ассоциировался с долгосрочными пищевыми привычками, характеризовавшимися высоким уровнем потребления диетических волокон, витаминов и минералов. Энтеротипы не коррелировали с такими показателями, как возраст, индекс массы тела, артериальное давление, уровень сахара в крови натощак, концентрации общего холестерина и триглицеридов. Единственным биомаркером, связанным с энтеротипами, был уровень мочевой кислоты (конечного продукта пуринового обмена) в сыворотке крови, существенно более высокий при энтеротипе 2 (энтеротип 1, в свою очередь, был

обогащен геном 5-гидроксиизоуратгидролазы, конвертирующей мочевую кислоту в аллантиин).

Более 72% пар монозиготных близнецов относились к одному и тому же энтеротипу, причем через 2 года более 80% индивидуумов сохранили свою принадлежность к первоначально выявленному энтеротипу. Функциональный анализ, основанный на метаболических и регуляторных путях KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes), показал, однако, что если энтеротип 2 (*Prevotella*) в 100% случаев относился к одной и той же функциональной группе 2, то энтеротип 1 (*Bacteroides*) в 53% случаев относился к функциональной группе 1, а в 47% – к функциональной группе 2 (то есть около половины лиц с энтеротипом 1 функционально были ближе к энтеротипу 2). Эти результаты наглядно показали, что энтеротипы, определяемые на основе преобладания в микробиоценозе определенных родов, совсем не обязательно соответствуют функциональным кластерам, основанным на метаболических путях.

В российском метагеномном исследовании была продемонстрирована возможность разделения всех образцов на 2 группы, в одной из которых доминировал род *Prevotella* (аналог энтеротипа 2), а в другой – несколько родов филума Firmicutes (аналог энтеротипа 3). Кластер с преобладающим родом *Bacteroides*, соответствующий энтеротипу 1, выявить не удалось. Поскольку метагеномы с преобладанием *Bacteroides* ассоциированы с высоким уровнем потребления животных белков и жиров и меньшим уровнем потребления клетчатки, авторы сделали вывод, что в рационе жителей России, возможно, преобладают блюда из круп и других углеводосодержащих продуктов [82].

Стоит отметить: в некоторых метагеномных исследованиях энтеротипы вообще не были выявлены [56, 83], в то время как в других исследованиях была показана возможность иного группирования микробиоты с количеством кластеров от 2 до 6 [84, 85]. Так, метагеномное исследование, использовавшее модель на основе мультиномиального (полиномиального) распределения Дирихле, выделило 4 кластера («энтеротипа»). По мнению авторов, два из них (первый и четвертый), отличающиеся более изменчивым составом микроорганизмов, могут быть связаны с дисбиозом кишечника, а два других кластера (второй и третий), более гомогенных, могут характеризовать индивидуумов с более «здоровой» микробиотой [84]. Для более однородных по структуре микробиоты второго и третьего кластеров было



типично преобладание *Bacteroides* (23 и 39% соответственно по сравнению с 7 и 8% в первом и четвертом кластерах). Род *Faecalibacterium* был недостаточно представлен в четвертом кластере, в то время как виды *Prevotella* встречались практически только в первом кластере.

В исследовании, изучавшем состав микробиоты у пожилых людей и ее связь с диетой и состоянием здоровья, было показано, что микробиота может быть сгруппирована в 6 кластеров (доминирующие роды *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Oscillibacter*, *Alistipes* и *Odoribacter*) [85]. Кластеры *Prevotella* и *Ruminococcus* были связаны с более здоровой популяцией (живущие дома и не требующие стационарного лечения), преобладание же родов *Alistipes* и *Oscillibacter* было характерно для пожилых людей, длительно находящихся в лечебно-социальных учреждениях (более 6 недель). Авторы также отметили слабую применимость кластеризации микробиоты на 3 энтеротипа по М. Агумугам и соавт. [46]. Выделение 2 энтеротипов (*Bacteroides* и *Prevotella*) было возможным при использовании 5 различных методов из 6. Несмотря на то что 3 подхода показали различающиеся результаты, микробиота более здоровых лиц чаще соответствовала энтеротипу 2 (*Prevotella*).

Датское исследование продемонстрировало возможность разделения пациентов с ожирением и метаболическим синдромом на две дискретные группы по соотношению численности *Prevotella* spp. и *Bacteroides* spp. (отношение P/V) в кале по результатам количественной полимеразной цепной реакции, то есть более простым способом, чем определение энтеротипов [86]. Авторы показали, что кластеры остаются стабильными в течение 6 месяцев. При этом разделение пациентов на группы с низкими и высокими значениями отношения P/V не выявило различий в ответе микробиоты на диетические вмешательства.

Другой группе датских исследователей удалось сгруппировать всех исследуемых лиц (здоровых, пациентов с ожирением и больных воспалительными заболеваниями кишечника) в три метаболических кластера – с высоким (736–1395 реакций), средним (254–758 реакций) и низким (34–195 реакций) метаболическим потенциалом микробиоты кишечника [87]. При этом кластеризация, проведенная по результатам метагеномного исследования, не зависела от того, принадлежали ли образцы кала здоровым лицам или же они были получены от пациентов с ожирением или воспалительными заболеваниями

кишечника. Авторы попытались оценить, в какой степени метаболический потенциал микробиоты коррелирует с энтеротипами (*Bacteroides*, *Prevotella* и *Ruminococcus*). Высокая корреляция была выявлена только для рода *Prevotella*, преобладание которого оказалось тесно связанным с низким метаболическим потенциалом.

S.M. Huse и соавт. в исследовании, проведенном в рамках международного проекта «Микробиом человека» (Human Microbiome Project, HMP; <http://commonfund.nih.gov/hmp/index>), показали, что четкая категоризация (кластеризация) микробиоты фактически невозможна и правильнее говорить не о существовании энтеротипов, а о наличии непрерывного градиента микробных сообществ [88]. На основе RDP-таксономии методом главных координат авторам удалось разделить образцы кала, отнесенные к двум энтеротипам *Bacteroides* и *Prevotella*, используя две первые компоненты, однако разделение было минимальным – энтеротипы не представляли собой дискретные кластеры. Две первые компоненты при этом объясняли всего лишь 8–13% различий состава микробиоты. Кроме этих энтеротипов были выделены и другие типы микробиома – *Ruminococcus*, *Alistipes*, *Oscillibacter*, *Akkermansia* и *Clostridiales*, включавшие *Ruminococcaceae* (*Faecalibacterium*, *Hydrogenoanaerobacterium*, *Subdoligranulum*), *Lachnospiraceae* (*Coprococcus*, *Pseudobutyrvibrio*, *Catonella*) и *Veillonellaceae* (*Dialister*). Четкое разделение между типами отсутствовало. В другом исследовании, также не выявившем дискретных кластеров, было показано наличие градиента *Bacteroides/Prevotella*, а у детей еще и градиента бифидобактерий, ортогонального к *Bacteroides/Prevotella* [56]. Метаанализ структуры микробных сообществ (также в рамках проекта «Микробиом человека») подтвердил выводы предыдущих исследований, продемонстрировав наличие плавных градиентов ключевых родов вместо дискретных кластеров [89].

Завершая обсуждение концепции энтеротипов, стоит отметить, что противоречивые данные, полученные в различных исследованиях, привели к широкой научной дискуссии как о самой возможности существования энтеротипов (особенно энтеротипа 3, характеризующегося преобладанием рода *Ruminococcus*), так и об их биологическом значении [90, 91]. По мнению профессора А.Н. Суворова, возможность по-разному оценивать количество существующих энтеротипов хотя и указывает на определенную искусственность биоинформатического подхода,



но никоим образом не умаляет значение открытия, позволившего впервые воспользоваться подобным инструментом для анализа результатов метагеномных исследований микробиоты [92].

На наш взгляд, особенно с учетом того, что энтеротипы помимо сложности их идентификации могут не соответствовать функциональным кластерам, основанным на метаболических путях, как было показано М.У. Lim и соавт. [81], более перспективной представляется разработка моделей кластеризации микробиоты, отражающих прежде всего ее функциональную активность в контексте метаболических взаимоотношений с организмом человека [87, 93, 94]. При этом такие модели должны учитывать не только данные функционального анализа микробных генов, контролируемых те или иные метаболические пути, но и транскрипционную активность микробиоты, равно как и данные метапротеомного профилирования [95, 96, 97, 98].

### Понятие ключевой микробиоты кишечника (ядра микробиоты)

Филогенетическое ядро микробиоты

Результаты современных метагеномных исследований позволили ввести новое понятие – «ядро микробиоты», или «ключевая микробиота» (англ. core microbiota, core microbiome), принципиально важное для понимания роли симбиотических микроорганизмов в жизнедеятельности организма человека.

В 2009 г. группа авторов из Национального института сельскохозяйственных исследований Франции (INRA) выдвинули гипотезу о существовании так называемого филогенетического ядра микробиоты кишечника, представленного доминирующими микроорганизмами, встречающимися у большинства индивидуумов (по крайней мере более чем в 50% случаев) [99]. Методом секвенирования авторы выделили из образцов кала 17 здоровых взрослых лиц (8 мужчин, 9 женщин; возраст – от 28 до 54 лет), проживающих во Франции или Голландии, 3180 операционных таксономических единиц (ОТЕ), 2500 из которых были представлены по одному разу, а оставшиеся 680 – как минимум дважды. Ни одна из ОТЕ не встречалась абсолютно у всех индивидуумов. 66 ОТЕ (2,1% от всех выделенных ОТЕ и 35,8% от всех последовательностей гена 16S рПНК) были представлены более чем у половины исследуемых лиц. Авторы сделали вывод о том, что это ограниченное число ОТЕ, общих для большинства индивидуумов, представляет собой филогенетическое ядро микробиоты

кишечника, биологическое значение которого еще не вполне ясно.

Среди доминирующих (как по числу соответствующих им последовательностей 16S рПНК, так и по распространенности) видов оказались представители 3 бактериальных типов – Firmicutes (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus bromii*, *Eubacterium rectale*, *Roseburia intestinalis*, *Coprobacillus* sp.), Bacteroidetes (*Bacteroides vulgatus*) и Actinobacteria (*Bifidobacterium longum*). Наиболее часто встречаемым видом был *Faecalibacterium prausnitzii* (в 94% всех случаев). Представители Firmicutes и Bacteroidetes встречались в 100% случаев, а Actinobacteria – в 82%. На родовом уровне доминировали *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Dorea* (все Firmicutes), *Bacteroides*, *Alistipes* (оба Bacteroidetes) и *Bifidobacterium* (Actinobacteria). Многие ОТЕ были идентичны культивируемым видам, в том числе *Bacteroides stercoris*, *B. vulgatus*, *B. massiliensis*, *Parabacteroides distasonis*, *Alistipes putredinis*, *Alistipes shahii* (все Bacteroidetes), *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus obeum* (в настоящее время – *Blautia obeum*), *R. bromii*, *Eubacterium rectale*, *E. halii*, *E. eligens*, *Dorea longicatena* (все Firmicutes) и *Collinsella aerofaciens* (Actinobacteria). Статистическая модель выделила наиболее часто встречающиеся ОТЕ, которым соответствовали виды *Faecalibacterium prausnitzii*, *Anaerostipes caccae*, *Clostridium spiroforme*, *Bacteroides uniformis*, *Dorea longicatena*, *Bifidobacterium longum*, *Clostridium* sp. BI-114, *Clostridium bolteae*. Микробиота каждого отдельного индивидуума включала в среднем 40 ОТЕ из филогенетического ядра.

Несколько позже в исследовании, изучавшем дисбиотические изменения у пациентов с колоректальным раком, существование филогенетического ядра было подтверждено [100]. Авторы идентифицировали 18 бактериальных родов с долей более 1% от состава микробиоты толстой кишки, включавших 75% последовательностей гена 16S рПНК, причем 13 из них (*Alistipes*, *Collinsella*, *Bacteroides*, *Lachnospira*, *Prevotella*, *Subdoligranulum*, *Dorea*, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Coprococcus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium* и *Ruminococcus*) соответствовали филогенетическому ядру. В исследованных образцах кала удалось обнаружить 55 (83%) из 66 видов бактерий, принадлежащих к ранее описанному ядру микробиоты [99]. Филогенетическое ядро у здоровых лиц и больных раком толстой кишки различалось, причем различия касались доминирующих и субдоминирующих бактериальных





популяций: количество микроорганизмов группы *Bacteroides/Prevotella* у пациентов с колоректальным раком было достоверно повышено [100].

В исследовании J. Jalanka-Tuovinen и соавт., изучавших состав микробиоты у здоровых лиц в Финляндии, доминирующим типом бактерий были фирмикуты, на которые приходилось более 80% всей микрофлоры, представленные в основном бактериями из кластридиальных кластеров XIVa и IV [101]. Доля наиболее представленного кластера XIVa составляла 40%, а кластера IV – 35% всей микробиоты. Бактерии, относящиеся к типу Bacteroidetes, составляли около 10%, а актинобактерии – всего лишь 1,5% от общего состава микробиоты. Доли представителей Verrucomicrobia и Proteobacteria не превышали 1% [101]. Наиболее часто встречающимися видами общего ядра микробиоты, относящимися к типу Firmicutes, были *Ruminococcus obeum* (в настоящее время – *Blautia obeum*) из кластридиального кластера XIVa, *Faecalibacterium prausnitzii* (кластер IV), *Oscillospira guilliermondii* (кластер IV), *Clostridium symbiosum* (кластер XIVa), *Subdoligranulum variabile* (кластер IV), а также родственные им виды. Среди бактериоидов доминировали *Bacteroides vulgatus* и родственные виды. Актинобактерии были представлены преимущественно *Collinsella* spp., Verrucomicrobia – *Akkermansia* spp., протеобактерии – *Oxalobacter formigenes* [101].

Изучение микробиоценоза кишечника у 314 здоровых молодых китайцев из 9 провинций Китайской Народной Республики (20 сельских и городских когорт, 7 этнических групп) выявило 16 доминирующих родов – *Phascolarctobacterium*, *Roseburia*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Blautia*, *Megamonas*, *Faecalibacterium*, *Clostridium*, *Subdoligranulum*, *Ruminococcus*, *Klebsiella*, *Methanobrevibacter*, *Coprococcus*, *Dorea*, *Bifidobacterium*, *Megasphaera*, представлявших 67,48% всех последовательностей 16S рРНК [83]. Девять из них, встречавшихся в 100% случаев и представлявших почти половину (47,63%) от общего числа последовательностей, составляли, по мнению авторов, филогенетическое ядро. Все роды в этом ядре, за исключением одного (*Bacteroides*), относились к филуму Firmicutes (*Phascolarctobacterium*, *Roseburia*, *Blautia*, *Faecalibacterium*, *Clostridium*, *Subdoligranulum*, *Ruminococcus*, *Coprococcus*). Доля коллективного ядра в составе микробиоты превышала 50% (от ее общей численности) более чем у половины индивидуумов (50,96%). Помимо численного

превосходства все 9 родов можно было объединить и по функциональному признаку – способности продуцировать те или иные короткоцепочечные жирные кислоты. Это свойство позволило авторам говорить о существовании «филофункционального» ядра, отвечающего за ряд «ключевых» функций, одной из которых является продукция короткоцепочечных жирных кислот. Наиболее неожиданным результатом китайского исследования, на наш взгляд, стало доминирование сукцинат-утилизирующего пропионат-продуцирующего рода *Phascolarctobacterium* (а не *Faecalibacterium* или *Bacteroides*, как в других крупных метагеномных исследованиях), что может быть специфическим свойством ядра микробиоты жителей Восточной и Юго-Восточной Азии, отражающим, возможно, региональные особенности питания и образа жизни, этнические или географические факторы. Интересно, что *Phascolarctobacterium* может встречаться в составе доминирующих родов и у некоторых российских индивидуумов [83, 102, 103].

Состав ядра микробиоты может быть описан на разных таксономических уровнях (рангах). Так, на уровне филумов домена Bacteria ключевыми являются представители Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria и, возможно, Verrucomicrobia и Proteobacteria [4, 69, 99, 101].

Несмотря на сравнительно невысокую долю Actinobacteria (роды *Bifidobacterium*, *Collinsella* и др.) в составе микробиоты, включение представителей этого филума в ядро полностью оправдано в связи с их высокой метаболической активностью, в том числе по данным метапротеомного анализа [97, 104]. Филум Verrucomicrobia, будучи представленным важной для организма человека муцин-деградирующей и пропионат-продуцирующей бактерией *Akkermansia muciniphila*, также претендует на место в составе ядра микробиоты [4, 101, 105]. Возможным кандидатом от Proteobacteria выступает оксалат-деградирующая бактерия *Oxalobacter formigenes* [101].

Метаноген *Methanobrevibacter smithii*, представляющий филум Euryarchaeota домена Archaea, способный утилизировать избыточно производимые другими микроорганизмами водород и углекислый газ и активировать дендритные клетки человека, также рассматривается некоторыми исследователями как компонент ключевой микробиоты [58, 60, 102, 106].

На уровне семейств в составе кишечной микробиоты доминируют представители Lachnospiraceae, Bacteroidaceae (под *Bacteroides*),



Ruminococcaceae, а также Rikenellaceae (род *Alistipes*) и Porphyromonadaceae (род *Parabacteroides*) [88, 107, 108, 109].

М. Sekelja и соавт. выделили две ключевые филогруппы (ядра 1 и 2), относящиеся к кластридиальному семейству Lachnospiraceae и представленные во всех исследованных образцах (210 человек). При этом для анализа последовательностей 16S рРНК был использован принципиально новый подход – билинейное многомерное моделирование, независимое от выравнивания (alignment-independent bi-linear multivariate modelling, AIBIMM). Примечательно, что в составе обеих филогрупп присутствовали бутират-продуцирующие бактерии (один вид относился к ядру 1, остальные – к ядру 2) [107]. Часть микроорганизмов из ядра 2 относилась к роду *Dorea*, представители которого не обладают способностью продуцировать масляную кислоту. Другое исследование также показало, что таксономическая группа Lachnospiraceae представлена в 99% всех случаев [110].

Наиболее вероятные кандидаты в состав ядра на уровне родов (ранжированы в алфавитном порядке) – *Alistipes*, *Anaerostipes*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Butyrivibrio*, *Clostridium*, *Collinsella*, *Coprococcus*, *Dorea*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Subdoligranulum* и, возможно, некоторые другие [46, 99]. Показательно, что как минимум половина родов, претендующих на «ключевые позиции», относятся к бутират-продуцирующим микроорганизмам [111, 112], остальные являются продуцентами еще двух основных короткоцепочечных жирных кислот (ацетат, пропионат), а также важнейших интермедиатов микробного метаболизма – лактата, сукцината и формиата [113, 114, 115, 116, 117].

На видовом уровне филогенетическое ядро микробиоты может состоять, по разным данным, всего лишь из 40–80 видов микроорганизмов (из более чем тысячи выявленных), которые, тем не менее, количественно могут представлять большинство микробного сообщества кишечника (>75%) [2, 99, 101]. Следует иметь в виду, что филогенетический состав ядра зависит как от глубины анализа (метода исследования), так и от состояния здоровья человека. Наиболее совершенные на сегодняшний день методы исследования, такие, например, как высокоэффективный филогенетический микрочиповый (микроматричный) анализ, показывают, что средний размер ядра может составлять около 100 филотипов (при условии, что каждый из них встречается

у 100% обследуемых лиц) [118]. При воспалительных заболеваниях кишечника, в частности при язвенном колите, размер ядра значительно уменьшается, свидетельствуя о потере части «полезных» членов микробиома, поддерживающих гомеостаз и барьерную функцию кишечника. Сравнительный анализ состава ядра у здоровых лиц и пациентов с язвенным колитом показал, что 58% филотипов являются общими и, следовательно, не зависят от состояния здоровья, в то время как 25 и 17% филотипов специфичны для здоровых лиц и больных язвенным колитом соответственно [118].

Изменения в количественном и качественном составе ключевой микробиоты, по всей видимости, могут приводить к драматическим нарушениям гомеостаза и в организме-хозяине, способствуя развитию и прогрессированию различных хронических заболеваний. Так, уменьшение численности и разнообразия представителей семейств Lachnospiraceae и Ruminococcaceae, в состав которых в том числе входят бутират-продуцирующие бактерии из кластридиальных кластеров XIVa и IV, ассоциируется с воспалительными заболеваниями кишечника [119, 120, 121], а превалирование бактерий, относящихся к порядку Bacteroidales, с одновременным уменьшением популяции представителей семейства Lachnospiraceae связано с развитием депрессии [122]. Ядро микробиоты кишечника при избыточном весе и ожирении, в свою очередь, характеризуется уменьшением доли филума Bacteroidetes и увеличением доли Actinobacteria и, возможно, Firmicutes [52, 123].

Функциональное ядро микробиоты

Развернутая таксономическая характеристика микробиоценоза кишечника, данная в научной литературе последних лет, существенно расширяет наши представления о видовом разнообразии микробиоты, но при этом не отвечает на вопрос о ее функциональной активности. А ведь даже филогенетически очень близкие виды микроорганизмов могут содержать различающиеся наборы генов, обладая, соответственно, совершенно разными функциональными возможностями (свойство функционального разнообразия). В свою очередь, филогенетически далекие виды могут выполнять сходные метаболические функции (свойство функциональной избыточности), поддерживая функциональную стабильность микробиоты [124].

Применение функционально-ориентированных подходов к изучению микробиоты позволило



выдвинуть концепцию функционального ядра, представляющего собой набор эволюционно стабильных видов микроорганизмов, отвечающих за большинство основных функций микробиоты [2, 123, 124, 125, 126].

Что касается метаболической активности функционального ядра, в набор его «ключевых» функций входят прежде всего ферментация полисахаридов (гликанов), продукция короткоцепочечных жирных кислот (бутират, пропионат, ацетат), биосинтез аминокислот, в том числе незаменимых (лизин, треонин), деградация аминокислот (фенилаланин, тирозин, триптофан), биосинтез витаминов группы В и витамина К, участие в метаболизме желчных кислот, холина и ксенобиотиков (гетероциклические амины и др.) и, вероятно, продукция некоторых биологически активных соединений – противовоспалительных, антимикробных, иммуностимулирующих (белки типа МАМ, бактериоцины, липополисахариды, экзополисахариды) [127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139].

Микроорганизмы, составляющие функциональное ядро, обеспечивают выполнение указанных функций у абсолютного большинства здоровых индивидуумов, внося существенный вклад в поддержание гомеостаза не только желудочно-кишечного тракта, но и организма в целом [124].

В свою очередь, некоторые другие функции (второстепенные, но также важные для организма-хозяина) выполняются микроорганизмами, встречающимися далеко не у каждого человека. К таким функциям можно отнести, например, биотрансформацию полифенольных соединений растительного происхождения (флавоноиды, гидролизующиеся танины – эллаготанины, эллагитанины) [20, 140, 141]. Например, бактерии, способные метаболизировать изофлавоноиды сои и продуцировать биологически активный эквол, встречаются примерно у 60% жителей азиатских регионов, традиционно потребляющих соевые продукты, и всего лишь у 30% представителей «западных» популяций. В числе таких эквол-продуцирующих видов, не относящихся, скорее всего, к функциональному ядру, – *Eubacterium limosum* (тип Firmicutes, семейство Eubacteriaceae), а также *Adlercreutzia equolifaciens*, *Slackia iso flavoniconvertens* (тип Actinobacteria, семейство Coriobacteriaceae) и некоторые другие [142].

Другой пример микроорганизма, не входящего в функциональное ядро, но выполняющего важную для определенных популяционных групп функцию, – *Bacteroides plebeius*,

уникальный представитель бактероидов, впервые выявленный у жителей Японии и имеющий ген порфириназы, позволяющий расщеплять порфиран – сульфатированный углевод порфиры (*Porphyra* spp.) и других красных водорослей [143, 144]. Рядом с геном порфириназы в геноме *Bacteroides plebeius* было обнаружено еще 16 генов, связанных с ферментацией полисахаридов, причем только 6 из них оказались родственными генам других видов бактероидов человека. Остальные 10 генов, как и ген порфириназы, были идентичны генам морских бактерий *Zobellia galactanivorans*, питающихся водорослевыми полисахаридами. Предполагается, что *Bacteroides plebeius* приобрел эти гены от морских бактерий путем горизонтального переноса. Известно несколько штаммов этой бактерии, первоначально обнаруженных исключительно у жителей Японии. В геномах 24 других видов рода *Bacteroides*, встречающихся у человека, нет ни порфириназы, ни других ферментов для расщепления специфических углеводов водорослей. Укоренение в микробиоте японцев вида *Bacteroides plebeius* связано, по-видимому, с постоянным использованием в пищу сырых морепродуктов [144]. Интересно, что в последующем *Bacteroides plebeius* был выявлен как в финской популяции, так и у детей из центральных и восточных регионов Испании, что также может быть связано с особенностями национальных диет, включающих морепродукты, не подвергающиеся температурной обработке [101, 145].

### **Концепция филометаболического (филофункционального) ядра как метаболически значимой части микробиоты кишечника**

Следует подчеркнуть, что концепция функционального ядра микробиоты не противоречит концепции филогенетического ядра, а является всего лишь ее логичным развитием, отражая значимость функциональной активности микробиоты в мутуалистических взаимоотношениях с организмом человека. Напомним, что китайские ученые даже предложили термин, объединяющий оба эти понятия, – «филофункциональное ядро» [83].

С нашей точки зрения, более подходящим термином для обозначения ключевой микробиоты мог бы стать термин «**филометаболическое ядро микробиоты**», в полной мере отражающий функциональное значение метаболически активной части микробиоты. Состав такого филометаболического ядра должен рассматриваться не столько



с таксономических, сколько с функциональных (метаболических) позиций. Например, на таксономическом уровне ядро может состоять из представителей филумов Bacteroidetes, Firmicutes и Actinobacteria или же семейств Lachnospiraceae, Bacteroidaceae, Ruminococcaceae, Rikenellaceae и Porphyromonadaceae, а на функциональном (метаболическом) уровне включать в себя группы микроорганизмов, выполняющих сходные метаболические функции (микроорганизмы при этом могут быть филогенетически не связаны между

собой). К таким функциональным группам в первую очередь следует отнести бутират-продуцирующие бактерии, пропионат-продуцирующие бактерии, микроорганизмы, утилизирующие водород, или гидрогенотрофы (ацетогены, сульфат-редуцирующие бактерии, метаногены), бактерии, метаболизирующие желчные кислоты, и некоторые другие.

Основные функциональные группы микроорганизмов, обеспечивающие «ключевые» метаболические функции и претендующие, на наш

Основные функциональные группы микроорганизмов филонметаболического ядра микробиоты кишечника

Функциональные группы/подгруппы филонметаболического ядра микробиоты	Основные роды/виды микроорганизмов (типичные представители)
Бутират-продуцирующие бактерии*	
подгруппа 1	<i>Eubacterium rectale</i> , <i>Roseburia</i> spp. ( <i>R. faecis</i> , <i>R. hominis</i> , <i>R. intestinalis</i> , <i>R. inulinivorans</i> )
подгруппа 2 (лактат-утилизирующие бутират-продуцирующие бактерии)	<i>Eubacterium hallii</i> , <i>Anaerostipes</i> spp. ( <i>A. caccae</i> , <i>A. hadrus</i> , <i>A. rhamnosivorans</i> ), <i>Clostridium</i> sp. SS2/1 ( <i>Anaerostipes coli</i> SS2/1)
подгруппа 3	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
подгруппа 4	<i>Anaerotruncus colihominis</i> , <i>Butyrivibrio crossotus</i> , <i>Coprococcus</i> spp. ( <i>C. eutactus</i> , <i>C. comes</i> ), <i>Subdoligranulum variabile</i>
Пропионат-продуцирующие бактерии	
подгруппа 1 (сукцинатный путь)	<i>Bacteroides</i> spp. ( <i>B. fragilis</i> , <i>B. thetaiotaomicron</i> , <i>B. vulgatus</i> ), <i>Veillonella</i> spp. ( <i>V. parvula</i> ), <i>Dialister succinatiphilus</i> , <i>Phascolarctobacterium succinatutens</i> , <i>Akkermansia muciniphila</i>
подгруппа 2 (акрилатный путь)	<i>Coprococcus catus</i> , <i>Megasphaera elsdenii</i> , <i>Clostridium lactatifermentans</i>
подгруппа 3 (пропандиоловый путь)	<i>Roseburia inulinivorans</i> , <i>Ruminococcus</i> spp. ( <i>R. gnavus</i> , <i>R. torques</i> ), <i>Blautia obeum</i>
Водород-утилизирующие микроорганизмы (гидрогенотрофы)	
ацетогены (редуктивные ацетогены)	<i>Ruminococcus</i> spp. ( <i>R. bromii</i> ), <i>Clostridium</i> spp., <i>Blautia hydrogenotrophica</i> ( <i>R. hydrogenotrophicus</i> ), <i>Blautia hansenii</i> , <i>Marvinbryantia formatexigens</i>
сульфат-редуцирующие бактерии	<i>Desulfovibrio piger</i>
метаногены	<i>Methanobrevibacter smithii</i>
Лактат-продуцирующие бактерии	<i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Collinsella aerofaciens</i> , <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Roseburia</i> spp., <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Bacteroides</i> spp.
Бактерии, метаболизирующие желчные кислоты (деконъюгация, окисление, эпимеризация, 7-дегидроксилирование, эстерификация, десульфатация)	<i>Alistipes</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Escherichia</i> spp., <i>Eubacterium</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Ruminococcus</i> spp.
Бактерии, метаболизирующие белки и аминокислоты	<i>Bacteroides</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Propionibacterium</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.
Бактерии, участвующие в биосинтезе витаминов	<i>Bacteroides</i> spp. ( <i>B. thetaiotaomicron</i> , <i>B. vulgatus</i> ), <i>Bifidobacterium</i> spp. ( <i>B. longum</i> )
Оксалат-утилизирующие бактерии	<i>Oxalobacter formigenes</i>

\* Бутират-продуцирующие бактерии, относящиеся к подгруппам 1–3, используют в качестве косубстрата экзогенный ацетат и путь бутирил-кофермент А: ацетат-кофермент А-трансферазы (*but*). Подгруппа 2 использует в качестве дополнительного косубстрата лактат. В подгруппу 4 входят бутират-продуцирующие бактерии, использующие в основном путь бутират-киназы (*but*)



взгляд, на вхождение в состав филометаболического ядра микробиоты кишечника, представлены в таблице, а ведущие характеристики самого ядра перечислены ниже:

- доля филометаболического ядра составляет, как правило, более 50% от общей численности микробиоты кишечника;
- отдельные представители филометаболического ядра (филотипы) присутствуют у абсолютного большинства индивидуумов конкретной популяции/субпопуляции (75–100%);
- состав филометаболического ядра варьирует как на индивидуальном, так и на популяционном уровне и зависит от возраста, диеты/характера питания (! – *Прим. авт.*) и этногеографических особенностей, а также от глубины анализа (метода исследования) и состояния здоровья человека;
- наибольшая вариабельность таксономического состава филометаболического ядра отмечается на видовом и родовом уровнях, наименьшая – на уровне филумов;
- филометаболическому ядру микробиоты кишечника присуща высокая степень функциональной избыточности, обеспечивающей выполнение сходных метаболических функций филогенетически различными микроорганизмами. Биологический смысл функциональной избыточности – поддержание функциональной стабильности микробиоты;
- для филометаболического ядра микробиоты свойственна низкая степень конкуренции между видами, входящими в его состав, в том числе между филогенетически близкородственными видами (например, *Faecalibacterium* и *Subdoligranulum*, *Blautia* и *Dorea*). Каждый вид в составе ядра отвечает за реализацию определенных метаболических путей, однако в случае необходимости может принять на себя функции, свойственные другим видам (например, в случае уменьшения их численности в результате антибактериальной терапии);
- в составе филометаболического ядра преобладают виды, отвечающие за «ключевые» метаболические функции – ферментацию полисахаридов (пищевых волокон), сопровождающуюся продукцией короткоцепочечных жирных кислот (бутирата, пропионата и ацетата), утилизацию водорода, продукцию лактата, метаболизм аминокислот, желчных кислот, холина, продукцию витаминов и некоторых биологически активных соединений – противовоспалительных, антимикробных,

иммуностимулирующих (белки типа МАМ, бактериоцины, липополисахариды, экзополисахариды);

- для филометаболического ядра характерна повышенная устойчивость к действию антибиотиков и других повреждающих факторов;
- состав филометаболического ядра и соотношение его компонентов (как на таксономическом, так и на функциональном уровне) отражают фундаментальные процессы, связанные с взаимодействием микробиоты и организма человека, и могут служить эффективными биомаркерами дисбиотических изменений (как первичных, так и вторичных), связанных с состоянием здоровья человека.

## Заключение

Несмотря на то что основные положения концепций, обсуждаемых в настоящей статье, еще только предстоит подтвердить (или опровергнуть) в тщательно проработанных экспериментальных и клинических исследованиях, правомерность функционально-ориентированных подходов к изучению микробиоты кишечника, нацеленных в первую очередь на оценку метаболической активности ее основных функциональных групп, не подлежит сомнению. Так, в собственном исследовании, оценивающем изменения метаболизма сыворотки крови и показателей микробиоценоза кишечника у пациентов с язвенным колитом и целиакией, авторами впервые было показано значимое повышение общего количества бутират-продуцирующих бактерий, играющих ключевую роль в энергетическом обеспечении кишечного эпителия и составляющих основу филометаболического ядра, на фоне применения метабиотика (масляной кислоты в комбинации с инулином) [146]. Результаты исследования открывают реальные перспективы коррекции состава и функций филометаболического ядра микробиоты с помощью принципиально нового класса терапевтических агентов – метабиотиков [147].

В недавнем клиническом исследовании было продемонстрировано отчетливое снижение уровня не только бутират-продуцирующих бактерий, но и метаногенов при синдроме раздраженного кишечника, что может свидетельствовать о роли дефицита указанных функциональных групп филометаболического ядра микробиоты в нарушении кишечного барьера и избыточном газообразовании (за счет недостаточной утилизации водорода путем метаногенеза) у пациентов



с синдромом раздраженного кишечника [148]. Тяжесть атопической экземы у детей в возрасте 6 месяцев обратно коррелировала с количеством бутират-продуцирующих бактерий, подтверждая возможную роль нарушений метаболической активности ядра микробиоты в развитии аллергической патологии [149].

Соотношения между основными компонентами ключевой микробиоты, в свою очередь, отражают фундаментальные процессы, связанные с взаимодействием микробиоты и организма человека, и могут служить эффективными

биомаркерами дисбиотических состояний, определяющих развитие той или иной патологии. В частности, соотношение между бактериоидами и бутират-продуцирующими бактериями, косвенно отражающее общее количество микробных генов, может быть использовано как для оценки выраженности хронического воспаления различной локализации (от воспалительных заболеваний кишечника до воспалительных изменений в жировой ткани, связанных с метаболическим синдромом), так и для контроля эффективности проводимой терапии [150, 151, 152, 153, 154].

## Литература

- Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006;312(5778):1355–9.
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59–65. doi: 10.1038/nature08821.
- Bäckhed F, Fraser CM, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM, Versalovic J, Young V, Finlay BB. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe*. 2012;12(5):611–22. doi: 10.1016/j.chom.2012.10.012.
- Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev*. 2014;38(5):996–1047. doi: 10.1111/1574-6976.12075.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859–904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
- Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003;361(9356):512–9.
- Guarnier F. The enteric microbiota. In: Granger DN, Granger J, Morgan & Claypool Life Sciences, editors. *Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function to Disease*. USA: Morgan & Claypool Life Sciences Publishers; 2011. p. 1–77.
- Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M, Tomar-Duchesneau C. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics*. 2011;5:71–86. doi: 10.2147/BTT.S19099.
- Maukonen J. Characterization of the human predominant fecal microbiota. With special focus on the Clostridial clusters IV and XIVa [Dissertation]. Espoo: VTT Science 26; 2012. 161 p.
- Bocci V. The neglected organ: bacterial flora has a crucial immunostimulatory role. *Perspect Biol Med*. 1992;35(2):251–60.
- Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(44):15718–23.
- O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep*. 2006;7(7):688–93.
- Cani PD, Delzenne NM. Involvement of the gut microbiota in the development of low grade inflammation associated with obesity: focus on this neglected partner. *Acta Gastroenterol Belg*. 2010;73(2):267–9.
- Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;6(4):295–308. doi: 10.1177/1756283X13482996.
- Lederberg J. Infectious history. *Science*. 2000;288(5464):287–93.
- Nicholson JK, Holmes E, Lindon JC, Wilson ID. The challenges of modeling mammalian biocomplexity. *Nat Biotechnol*. 2004;22(10):1268–74.
- Goodacre R. Metabolomics of a superorganism. *J Nutr*. 2007;137(1 Suppl):2595–2665.
- Rosenberg E, Sharon G, Zilber-Rosenberg I. The hologenome theory of evolution contains Lamarckian aspects within a Darwinian framework. *Environ Microbiol*. 2009;11(12):2959–62. doi: 10.1111/j.1462-2920.2009.01995.x.
- Sleator RD. The human superorganism – of microbes and men. *Med Hypotheses*. 2010;74(2):214–5. doi: 10.1016/j.mehy.2009.08.047.
- van Duynhoven J, Vaughan EE, Jacobs DM, Kemperman RA, van Velzen EJ, Gross G, Rogier LC, Possemiers S, Smilde AK, Doré J, Westerhuis JA, Van de Wiele T. Metabolic fate of polyphenols in the human superorganism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1:4531–8. doi: 10.1073/pnas.1000098107.
- Марков АВ. Рождение сложности. Эволюционная биология сегодня. Неожиданные открытия и новые вопросы. М.: Астрель, Corpus; 2010. 552 с.
- Burcelin R, Serino M, Chabo C, Garidou L, Pomié C, Courtney M, Amar J, Bouloumié A. Metagenome and metabolism: the tissue microbiota hypothesis. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15 Suppl 3:61–70. doi: 10.1111/dom.12157.
- Равин НВ, Шестаков СВ. Геном прокариот. Вавилонский журнал генетики и селекции. 2013;17(4/2):972–84.
- Wang WL, Xu SY, Ren ZG, Tao L, Jiang JW, Zheng SS. Application of metagenomics in the human gut microbiome. *World J Gastroenterol*. 2015;21(3):803–14. doi: 10.3748/wjg.v21.i3.803.
- Xiong W, Abraham PE, Li Z, Pan C, Hettich RL. Microbial metaproteomics for characterizing the range of metabolic functions and activities of human gut microbiota. *Proteomics*. 2015. doi: 10.1002/pmic.201400571.
- Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307(5717):1915–20.
- Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature*. 2007;449(7164):811–8.
- Белобородова НВ. Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях. Общая реаниматология. 2012;8(4):42–54.
- Bienenstock J, Collins S. 99<sup>th</sup> Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: psycho-neuroimmunology and the intestinal microbiota: clinical observations and basic mechanisms. *Clin Exp Immunol*. 2010;160(1):85–91. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04124.x.



30. Claus SP, Ellero SL, Berger B, Krause L, Bruttin A, Molina J, Paris A, Want EJ, de Waziers I, Cloarec O, Richards SE, Wang Y, Dumas ME, Ross A, Rezzi S, Kochhar S, Van Bladeren P, Lindon JC, Holmes E, Nicholson JK. Colonization-induced host-gut microbial metabolic interaction. *MBio*. 2011;2(2):e00271–10. doi: 10.1128/mBio.00271-10.
31. Bienenstock J. Commensal communication to the brain: pathways and behavioral consequences. *Microb Ecol Health Dis*. 2012;23. doi: 10.3402/mehd.v23i0.19007.
32. Larsson E, Tremaroli V, Lee YS, Koren O, Noo-kaew I, Fricker A, Nielsen J, Ley RE, Bäckhed F. Analysis of gut microbial regulation of host gene expression along the length of the gut and regulation of gut microbial ecology through MyD88. *Gut*. 2012;61(8):1124–31. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301104.
33. Thomas LV, Ockhuizen T. New insights into the impact of the intestinal microbiota on health and disease: a symposium report. *Br J Nutr*. 2012;107 Suppl 1:S1–13. doi: 10.1017/S0007114511006970.
34. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry*. 2013;18(6):666–73. doi: 10.1038/mp.2012.77.
35. Forsythe P, Kunze WA. Voices from within: gut microbes and the CNS. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(1):55–69. doi: 10.1007/s00018-012-1028-z.
36. Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;6(1):39–51. doi: 10.1177/1756283X12459294.
37. Philpott H, Gibson P, Thien F. Irritable bowel syndrome – an inflammatory disease involving mast cells. *Asia Pac Allergy*. 2011;1(1):36–42. doi: 10.5415/apallergy.2011.1.1.36.
38. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Irritable bowel syndrome: a microbiome-gut-brain axis disorder? *World J Gastroenterol*. 2014;20(39):14105–25. doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14105.
39. Segata N, Haake SK, Mannon P, Lemon KP, Waldron L, Gevers D, Huttenhower C, Izard J. Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples. *Genome Biol*. 2012;13(6):R42. doi: 10.1186/gb-2012-13-6-r42.
40. Wilson M. *Bacteriology of humans: an ecological perspective*. Wiley-Blackwell; 2008. 360 p.
41. Dicksved J, Lindberg M, Rosenquist M, Enroth H, Jansson JK, Engstrand L. Molecular characterization of the stomach microbiota in patients with gastric cancer and in controls. *J Med Microbiol*. 2009;58(Pt 4):509–16. doi: 10.1099/jmm.0.007302-0.
42. Жебрун АБ. Инфекция *Helicobacter pylori*. СПб.: Феникс; 2006. 380 с.
43. van den Bogert B, Meijerink M, Zoetendal EG, Wells JM, Kleerebezem M. Immunomodulatory properties of *Streptococcus* and *Veillonella* isolates from the human small intestine microbiota. *PLoS One*. 2014;9(12):e114277. doi: 10.1371/journal.pone.0114277.
44. Rajilić-Stojanović M, Smidt H, de Vos WM. Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited. *Environ Microbiol*. 2007;9(9):2125–36.
45. Zoetendal EG, Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut*. 2008;57(11):1605–15. doi: 10.1136/gut.2007.133603.
46. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J; MetaHIT Consortium, Antolin M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariac G, Dervyn R, Forstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Mérieux A, Melo Minardi R, M'rini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174–80. doi: 10.1038/nature09944.
47. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007;5(7):e177.
48. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimaraes V, Sokol H, Doré J, Corthier G, Furet JP. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol*. 2009;9:123. doi: 10.1186/1471-2180-9-123.
49. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, Nikkila J, Monti D, Satokari R, Franceschi C, Brigidi P, De Vos W. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One*. 2010;5(5):e10667. doi: 10.1371/journal.pone.0010667.
50. Biagi E, Candela M, Fairweather-Tait S, Franceschi C, Brigidi P. Aging of the human metaorganism: the microbial counterpart. *Age (Dordr)*. 2012;34(1):247–67. doi: 10.1007/s11357-011-9217-5.
51. Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Cosnes J, Corthier G, Marteau P, Doré J. Low counts of Faecalibacterium prausnitzii in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(8):1183–9. doi: 10.1002/ibd.20903.
52. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022–3.
53. Harmsen HJ, Raangs GC, He T, Degener JE, Welling GW. Extensive set of 16S rRNA-based probes for detection of bacteria in human feces. *Appl Environ Microbiol*. 2002;68(6):2982–90.
54. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Kirsch S, Dorerffell Y. Functional biostructure of colonic microbiota (central fermenting area, germinal stock area and separating mucus layer) in healthy subjects and patients with diarrhea treated with *Saccharomyces boulardii*. *Gastroenterol Clin Biol*. 2010;34 Suppl 1:S79–92. doi: 10.1016/S0399-8320(10)70025-7.
55. Zitomersky NL, Coyne MJ, Comstock LE. Longitudinal analysis of the prevalence, maintenance, and IgA response to species of the order Bacteroidales in the human gut. *Infect Immun*. 2011;79(5):2012–20. doi: 10.1128/IAI.01348-10.
56. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Baldassano RN, Anokhin AP, Heath AC, Warner B, Reeder J, Kuczynski J, Caporaso JG, Luzzopone CA, Lauber C, Clemente JC, Knights D, Knight R, Gordon JI. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222–7. doi: 10.1038/nature11053.
57. Liu J, Wang H, Yang H, Zhang Y, Wang J, Zhao F, Qi J. Composition-based classification of short metagenomic sequences elucidates the landscapes of taxonomic and functional enrichment of microorganisms. *Nucleic Acids Res*. 2013;41(1):e3. doi: 10.1093/nar/gks828.
58. Dridi B, Henry M, El Khéchine A, Raoult D, Drancourt M. High prevalence of *Methanobrevibacter smithii* and *Methanospaera stadtmanae* detected in the human gut using an improved DNA detection protocol. *PLoS One*. 2009;4(9):e7063. doi: 10.1371/journal.pone.0007063.
59. Sahakian AB, Jee SR, Pimentel M. Methane and the gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci*. 2010;55(8):2135–43. doi: 10.1007/s10620-009-1012-0.
60. Dridi B, Henry M, Richet H, Raoult D, Drancourt M. Age-related prevalence of *Methanomassiliococcus luminyensis* in the human gut microbiome. *APMIS*. 2012;120(10):773–7. doi: 10.1111/j.1600-0463.2012.02899.x.
61. Schulze J, Sonnenborn U. Yeasts in the gut: from commensals to infectious agents. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(51–52):837–42. doi: 10.3238/arztebl.2009.0837.
62. Авалуева ЕБ, Шевяков МА, Успенский ЮП, Нилова ЛЮ, Жигалова ТН, Суворова МА, Матвеева НВ. Кандидозный дисбиоз у пациентов с воспалительными заболеваниями



- ями кишечника и адгезивные свойства *Candida* spp. Проблемы медицинской микологии. 2010;12(1):10–4.
63. Reyes A, Haynes M, Hanson N, Angly FE, Heath AC, Rohwer F, Gordon JI. Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature*. 2010;466(7304):334–8. doi: 10.1038/nature09199.
  64. Waller AS, Yamada T, Kristensen DM, Kultima JR, Sunagawa S, Koonin EV, Bork P. Classification and quantification of bacteriophage taxa in human gut metagenomes. *ISME J*. 2014;8(7):1391–402. doi: 10.1038/ismej.2014.30.
  65. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol*. 2008;6(11):e280. doi: 10.1371/journal.pbio.0060280.
  66. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308(5728):1635–8.
  67. Flint HJ, Duncan SH, Scott KP, Louis P. Interactions and competition within the microbial community of the human colon: links between diet and health. *Environ Microbiol*. 2007;9(5):1101–11.
  68. Xu J, Mahowald MA, Ley RE, Lozupone CA, Hamady M, Martens EC, Henrissat B, Coutinho PM, Minx P, Latreille P, Cordum H, Van Brunt A, Kim K, Fulton RS, Fulton LA, Clifton SW, Wilson RK, Knight RD, Gordon JI. Evolution of symbiotic bacteria in the distal human intestine. *PLoS Biol*. 2007;5(7):e156.
  69. Rajilić-Stojanović M, Heilig HG, Molenaar D, Kajander K, Surakka A, Smidt H, de Vos WM. Development and application of the human intestinal tract chip, a phylogenetic microarray: analysis of universally conserved phylotypes in the abundant microbiota of young and elderly adults. *Environ Microbiol*. 2009;11(7):1736–51. doi: 10.1111/j.1462-2920.2009.01900.x.
  70. Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(10):577–89. doi: 10.1038/nrgastro.2012.156.
  71. Martens EC, Lowe EC, Chiang H, Pudlo NA, Wu M, McNulty NP, Abbott DW, Henrissat B, Gilbert HJ, Bolam DN, Gordon JI. Recognition and degradation of plant cell wall polysaccharides by two human gut symbionts. *PLoS Biol*. 2011;9(12):e1001221. doi: 10.1371/journal.pbio.1001221.
  72. Wright DP, Rosendale DI, Robertson AM. Prevalence of enzymes involved in mucin oligosaccharide degradation and evidence for a small operon of genes expressed during growth on mucin. *FEMS Microbiol Lett*. 2000;190(1):73–9.
  73. Greenhill AR, Tsuji H, Ogata K, Natsuhara K, Morita A, Soli K, Larkins JA, Tadokoro K, Odani S, Baba J, Naito Y, Tomitsuka E, Nomoto K, Siba PM, Horwood PF, Umezaki M. Characterization of the gut microbiota of Papua New Guineans using reverse transcription quantitative PCR. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117427. doi: 10.1371/journal.pone.0117427.
  74. Derrien M, Vaughan EE, Plugge CM, de Vos WM. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2004;54(Pt 5):1469–76.
  75. van Passel MW, Kant R, Zoetendal EG, Plugge CM, Derrien M, Malfatti SA, Chain PS, Woyke T, Palva A, de Vos WM, Smidt H. The genome of *Akkermansia muciniphila*, a dedicated intestinal mucin degrader, and its use in exploring intestinal metagenomes. *PLoS One*. 2011;6(3):e16876. doi: 10.1371/journal.pone.0016876.
  76. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105–8. doi: 10.1126/science.1208344.
  77. Bushman FD, Lewis JD, Wu GD. Diet, gut enterotypes and health: is there a link? *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2013;77:65–73. doi: 10.1159/000351385.
  78. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(33):14691–6. doi: 10.1073/pnas.1005963107.
  79. Ou J, Carbonero F, Zoetendal EG, DeLany JP, Wang M, Newton K, Gaskins HR, O'Keefe SJ. Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(1):111–20. doi: 10.3945/ajcn.112.056689.
  80. Carbonero F, Zoetendal EG, Ou J, O'Keefe SJ, Gaskins HR. Mo1611 Traditional African and western diets select distinct phylogenetic and functional colonic microbiota among different populations. *Gastroenterology*. 2012;142(5) Suppl 1:S-641.
  81. Lim MY, Rho M, Song YM, Lee K, Sung J, Ko G. Stability of gut enterotypes in Korean monozygotic twins and their association with biomarkers and diet. *Sci Rep*. 2014;4:7348. doi: 10.1038/srep07348.
  82. Попенко АС. Биоинформационное исследование таксономического состава микробиоты кишечника человека. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.; 2014. 22 с.
  83. Zhang J, Guo Z, Xue Z, Sun Z, Zhang M, Wang L, Wang G, Wang F, Xu J, Cao H, Xu H, Lv Q, Zhong Z, Chen Y, Qimuge S, Menghe B, Zheng Y, Zhao L, Chen W, Zhang H. A phylo-functional core of gut microbiota in healthy young Chinese cohorts across lifestyles, geography and ethnicities. *ISME J*. 2015;9(9):1979–90. doi: 10.1038/ismej.2015.11.
  84. Holmes I, Harris K, Quince C. Dirichlet multinomial mixtures: generative models for microbial metagenomics. *PLoS One*. 2012;7(2):e30126. doi: 10.1371/journal.pone.0030126.
  85. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, Harris HM, Coakley M, Lakshminarayanan B, O'Sullivan O, Fitzgerald GF, Deane J, O'Connor M, Harnedy N, O'Connor K, O'Mahony D, van Sinderen D, Wallace M, Brennan L, Stanton C, Marchesi JR, Fitzgerald AP, Shanahan F, Hill C, Ross RP, O'Toole PW. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012;488(7410):178–84. doi: 10.1038/nature11319.
  86. Roager HM, Licht TR, Poulsen SK, Larsen TM, Bahl MI. Microbial enterotypes, inferred by the prevotella-to-bacteroides ratio, remained stable during a 6-month randomized controlled diet intervention with the new nordic diet. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(3):1142–9. doi: 10.1128/AEM.03549-13.
  87. Jacobsen UP, Nielsen HB, Hildebrand F, Raes J, Sicheritz-Ponten T, Kouskoumvekaki I, Panagiotou G. The chemical interactome space between the human host and the genetically defined gut metabolites. *ISME J*. 2013;7(4):730–42. doi: 10.1038/ismej.2012.141.
  88. Huse SM, Ye Y, Zhou Y, Fodor AA. A core human microbiome as viewed through 16S rRNA sequence clusters. *PLoS One*. 2012;7(6):e34242. doi: 10.1371/journal.pone.0034242.
  89. Koren O, Knights D, Gonzalez A, Waldron L, Segata N, Knight R, Huttenhower C, Ley RE. A guide to enterotypes across the human body: meta-analysis of microbial community structures in human microbiome datasets. *PLoS Comput Biol*. 2013;9(1):e1002863. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002863.
  90. Jeffery IB, Claesson MJ, O'Toole PW, Shanahan F. Categorization of the gut microbiota: enterotypes or gradients? *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(9):591–2.
  91. Knights D, Ward TL, McKinlay CE, Miller H, Gonzalez A, McDonald D, Knight R. Rethinking "enterotypes". *Cell Host Microbe*. 2014;16(4):433–7. doi: 10.1016/j.chom.2014.09.013.
  92. Суворов АН. Мир микробов и человек. Природа. 2015;(5):11–9.
  93. Sanli K, Karlsson FH, Nookaew I, Nielsen J. FANTOM: Functional and taxonomic analysis of metagenomes. *BMC Bioinformatics*. 2013;14:38. doi: 10.1186/1471-2105-14-38.
  94. Kim Y, Koh I, Rho M. Deciphering the human microbiome using next-generation sequencing data and bioinformatics approaches. *Methods*. 2015;79–80:52–9. doi: 10.1016/j.ymeth.2014.10.022.
  95. Verberkmoes NC, Russell AL, Shah M, Godzik A, Rosenquist M, Halfvarson J, Lefsrud MG, Apajalahti J, Tysk C, Hettich RL, Jansson JK. Shotgun metaproteomics of the human distal gut





- microbiota. *ISME J.* 2009;3(2):179–89. doi: 10.1038/ismej.2008.108.
96. Rehman A, Lepage P, Nolte A, Hellmig S, Schreiber S, Ott SJ. Transcriptional activity of the dominant gut mucosal microbiota in chronic inflammatory bowel disease patients. *J Med Microbiol.* 2010;59(Pt 9):1114–22. doi: 10.1099/jmm.0.021170-0.
97. Kolmeder CA, de Been M, Nikkilä J, Ritamo I, Mättö J, Valmu L, Salojärvi J, Palva A, Salonen A, de Vos WM. Comparative metaproteomics and diversity analysis of human intestinal microbiota testifies for its temporal stability and expression of core functions. *PLoS One.* 2012;7(1):e29913. doi: 10.1371/journal.pone.0029913.
98. Franzosa EA, Morgan XC, Segata N, Waldron L, Reyes J, Earl AM, Giannoukos G, Boylan MR, Ciuella D, Gevers D, Izard J, Garrett WS, Chan AT, Huttenhower C. Relating the metatranscriptome and metagenome of the human gut. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(22):E2329–38. doi: 10.1073/pnas.1319284111.
99. Tap J, Mondot S, Levenez F, Pelletier E, Caron C, Furet JP, Ugarte E, Muñoz-Tamayo R, Paslier DL, Nalin R, Dore J, Leclerc M. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ Microbiol.* 2009;11(10):2574–84. doi: 10.1111/j.1462-2920.2009.01982.x.
100. Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, Roperch JP, Letulle S, Langella P, Corthier G, Tran Van Nhieu J, Furet JP. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One.* 2011;6(1):e16393. doi: 10.1371/journal.pone.0016393.
101. Jalanka-Tuovinen J, Salonen A, Nikkilä J, Immonen O, Kekkonen R, Lahti L, Palva A, de Vos WM. Intestinal microbiota in healthy adults: temporal analysis reveals individual and common core and relation to intestinal symptoms. *PLoS One.* 2011;6(7):e23035. doi: 10.1371/journal.pone.0023035.
102. Tyakht AV, Kostryukova ES, Popenko AS, Belenikin MS, Pavlenko AV, Larin AK, Karpova IY, Selezneva OV, Semashko TA, Ospanova EA, Babenko VV, Maev IV, Cheremushkin SV, Kucheryavyy YA, Shcherbakov PL, Grinevich VB, Efimov OI, Sas EI, Abdulkhakov RA, Abdulkhakov SR, Lyalyukova EA, Livzan MA, Vlassov VV, Sagdeev RZ, Tsukanov VV, Osipenko MF, Kozlova IV, Tkachev AV, Sergienko VI, Alexeev DG, Govorun VM. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia. *Nat Commun.* 2013;4:2469. doi: 10.1038/ncomms3469.
103. Тяхт АВ. Функциональный анализ метабенома кишечника человека. Автореферат дис. ... канд. биол. наук. М.; 2014. 22 с.
104. Thorasin T, Hoyles L, McCartney AL. Dynamics and diversity of the 'Atopobium cluster' in the human faecal microbiota, and phenotypic characterization of 'Atopobium cluster' isolates. *Microbiology.* 2015;161(Pt 3):565–79. doi: 10.1099/mic.0.000016.
105. Lukovac S, Belzer C, Pellis L, Keijser BJ, de Vos WM, Montijn RC, Roeselers G. Differential modulation by *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* of host peripheral lipid metabolism and histone acetylation in mouse gut organoids. *MBio.* 2014;5(4). pii: e01438–14. doi: 10.1128/mBio.01438-14.
106. Bang C, Weidenbach K, Gutschmann T, Heine H, Schmitz RA. The intestinal archaea *Methanospiraeta stadtmanae* and *Methanobrevibacter smithii* activate human dendritic cells. *PLoS One.* 2014;9(6):e99411. doi: 10.1371/journal.pone.0099411.
107. Sekelja M, Berget I, Næs T, Rudi K. Unveiling an abundant core microbiota in the human adult colon by a phylogroup-independent searching approach. *ISME J.* 2011;5(3):519–31. doi: 10.1038/ismej.2010.129.
108. Li K, Bihan M, Methé BA. Analyses of the stability and core taxonomic memberships of the human microbiome. *PLoS One.* 2013;8(5):e63139. doi: 10.1371/journal.pone.0063139.
109. Meehan CJ, Beiko RG. A phylogenomic view of ecological specialization in the Lachnospiraceae, a family of digestive tract-associated bacteria. *Genome Biol Evol.* 2014;6(3):703–13. doi: 10.1093/gbe/evu050.
110. Turnbaugh PJ, Quince C, Faith JJ, McHardy AC, Yatsunenko T, Niaz F, Affourtit J, Egholm M, Henrissat B, Knight R, Gordon JI. Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(16):7503–8. doi: 10.1073/pnas.1002355107.
111. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett.* 2009;294(1):1–8. doi: 10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x.
112. Vital M, Howe AC, Tiedje JM. Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing (meta)genomic data. *MBio.* 2014;5(2):e00889. doi: 10.1128/mBio.00889-14.
113. Johnson JL, Moore WEC, Moore LVH. *Bacteroides caccae* sp. nov., *Bacteroides merdae* sp. nov., and *Bacteroides stercoris* sp. nov. Isolated from Human Feces. *Int J Syst Evol Microbiol.* 1986;36(4):499–501. doi: 10.1099/00207713-36-4-499.
114. Chassard C, Delmas E, Lawson PA, Bernalier-Donadille A. *Bacteroides xylanisolvens* sp. nov., a xylan-degrading bacterium isolated from human faeces. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2008;58(Pt 4):1008–13. doi: 10.1099/ijs.0.65504-0.
115. Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev.* 2001;81(3):1031–64.
116. Rey FE, Faith JJ, Bain J, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Newgard CB, Gordon JI. Dissecting the in vivo metabolic potential of two human gut acetogens. *J Biol Chem.* 2010;285(29):22082–90. doi: 10.1074/jbc.M110.117713.
117. Reichardt N, Duncan SH, Young P, Belenguer A, McWilliam Leitch C, Scott KP, Flint HJ, Louis P. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. *ISME J.* 2014;8(6):1323–35. doi: 10.1038/ismej.2014.14.
118. Salonen A, Salojärvi J, Lahti L, de Vos WM. The adult intestinal core microbiota is determined by analysis depth and health status. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 4:16–20. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03855.x.
119. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(34):13780–5.
120. Frank DN, Robertson CE, Hamm CM, Kpadeh Z, Zhang T, Chen H, Zhu W, Sartor RB, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR, Li E. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):179–84. doi: 10.1002/ibd.21339.
121. Kabeerdoss J, Sankaran V, Pugazhendhi S, Ramakrishna BS. *Clostridium leptum* group bacteria abundance and diversity in the fecal microbiota of patients with inflammatory bowel disease: a case-control study in India. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:20. doi: 10.1186/1471-230X-13-20.
122. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linløkken A, Wilson R, Rudi K. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(8):1155–62. doi: 10.1111/nmo.12378.
123. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009;457(7228):480–4. doi: 10.1038/nature07540.
124. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012;489(7415):220–30. doi: 10.1038/nature11550.
125. Doré J, Corthier G. The human intestinal microbiota. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010;34 Suppl 1:57–15. doi: 10.1016/S0399-8320(10)70015-4.
126. Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, Mondot S, Blottière HM, Raes J, Ehrlich D, Doré J. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut.* 2013;62(1):146–58. doi: 10.1136/gut-jnl-2011-301805.
127. Smith EA, Macfarlane GT. Formation of Phenolic and Indolic Compounds by Anaerobic



- Bacteria in the Human Large Intestine. *Microb Ecol.* 1997;33(3):180–8.
128. Metges CC. Contribution of microbial amino acids to amino acid homeostasis of the host. *J Nutr.* 2000;130(7):1857S–64S.
129. Dai ZL, Wu G, Zhu WY. Amino acid metabolism in intestinal bacteria: links between gut ecology and host health. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2011;16:1768–86.
130. Flint HJ, Scott KP, Duncan SH, Louis P, Forano E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes.* 2012;3(4):289–306.
131. Yu LC, Wang JT, Wei SC, Ni YH. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2012;3(1):27–43. doi: 10.4291/wjgp.v3.i1.27.
132. Carmody RN, Turnbaugh PJ. Host-microbial interactions in the metabolism of therapeutic and diet-derived xenobiotics. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4173–81. doi: 10.1172/JCI72335.
133. Joice R, Yasuda K, Shafquat A, Morgan XC, Huttenhower C. Determining microbial products and identifying molecular targets in the human microbiome. *Cell Metab.* 2014;20(5):731–41. doi: 10.1016/j.cmet.2014.10.003.
134. Shafquat A, Joice R, Simmons SL, Huttenhower C. Functional and phylogenetic assembly of microbial communities in the human microbiome. *Trends Microbiol.* 2014;22(5):261–6. doi: 10.1016/j.tim.2014.01.011.
135. Cullen TW, Schofield WB, Barry NA, Putnam EE, Rundell EA, Trent MS, Degnan PH, Booth CJ, Yu H, Goodman AL. Gut microbiota. Antimicrobial peptide resistance mediates resilience of prominent gut commensals during inflammation. *Science.* 2015;347(6218):170–5. doi: 10.1126/science.1260580.
136. Magnúsdóttir S, Ravcheev D, de Crécy-Lagard V, Thiele I. Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes. *Front Genet.* 2015;6:148. doi: 10.3389/fgene.2015.00148.
137. Neis EP, Dejong CH, Rensen SS. The role of microbial amino acid metabolism in host metabolism. *Nutrients.* 2015;7(4):2930–46. doi: 10.3390/nu7042930.
138. Sagar NM, Cree IA, Covington JA, Arasaradnam RP. The interplay of the gut microbiome, bile acids, and volatile organic compounds. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:398585. doi: 10.1155/2015/398585.
139. Quévrain E, Maubert MA, Michon C, Chain F, Marquant R, Tailhades J, Miquel S, Carlier L, Bermúdez-Humarán LG, Pigneur B, Lequin O, Kharrat P, Thomas G, Rainteau D, Aubry C, Breyner N, Afonso C, Lavielle S, Grill JP, Chassaing G, Chatel JM, Trugnan G, Xavier R, Langella P, Sokol H, Seksik P. Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut.* 2015. pii: gutjnl-2014-307649. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307649.
140. Cardona F, Andrés-Lacueva C, Tulipani S, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. *J Nutr Biochem.* 2013;24(8):1415–22. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.05.001.
141. Marín L, Miguélez EM, Villar CJ, Lombó F. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: antimicrobial properties. *Biomed Res Int.* 2015;2015:905215. doi: 10.1155/2015/905215.
142. Rafii F. The role of colonic bacteria in the metabolism of the natural isoflavone daidzin to equol. *Metabolites.* 2015;5(1):56–73. doi: 10.3390/metabo5010056.
143. Kitahara M, Sakamoto M, Ike M, Sakata S, Benno Y. *Bacteroides plebeius* sp. nov. and *Bacteroides coprocola* sp. nov., isolated from human faeces. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2005;55(Pt 5):2143–7.
144. Hehemann JH, Correc G, Barbeyron T, Helbert W, Czekaj M, Michel G. Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. *Nature.* 2010;464(7290):908–12. doi: 10.1038/nature08937.
145. Sánchez E, De Palma G, Capilla A, Nova E, Pozo T, Castillejo G, Varea V, Marcos A, Garrote JA, Polanco I, López A, Ribes-Koninckx C, García-Novo MD, Calvo C, Ortigosa L, Palau F, Sanz Y. Influence of environmental and genetic factors linked to celiac disease risk on infant gut colonization by *Bacteroides* species. *Appl Environ Microbiol.* 2011;77(15):5316–23. doi: 10.1128/AEM.00365-11.
146. Sitkin S, Tkachenko E, Vakhitov T, Oreshko L, Zhigalova T. Oral butyrate plus inulin improve serum metabolomic profile and gut microbiota composition in ulcerative colitis and celiac disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8 Suppl 1:S232. doi: 10.1016/S1873-9946(14)60519-5.
147. Shenderov BA. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis.* 2013;24. doi: 10.3402/mehd.v24i0.20399.
148. Pozuelo M, Panda S, Santiago A, Mendez S, Accarino A, Santos J, Guarner F, Azpiroz F, Manichanh C. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep.* 2015;5:12693. doi: 10.1038/srep12693.
149. Ny Lund L, Nermes M, Isolauri E, Salminen S, de Vos WM, Satokari R. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria. *Allergy.* 2015;70(2):241–4. doi: 10.1111/all.12549.
150. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, Almeida M, Quinquis B, Levenez F, Galleron N, Gougis S, Rizkalla S, Batto JM, Renault P, ANR MicroObes consortium, Doré J, Zucker JD, Clément K, Ehrlich SD. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature.* 2013;500(7464):585–8. doi: 10.1038/nature12480.
151. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M, Batto JM, Kennedy S, Leonard P, Li J, Burgdorf K, Grarup N, Jørgensen T, Brandslund I, Nielsen HB, Juncker AS, Bertalan M, Levenez F, Pons N, Rasmussen S, Sunagawa S, Tap J, Tims S, Zoetendal EG, Brunak S, Clément K, Doré J, Kleerebezem M, Kristiansen K, Renault P, Sicheritz-Ponten T, de Vos WM, Zucker JD, Raes J, Hansen T, MetaHIT consortium, Bork P, Wang J, Ehrlich SD, Pedersen O. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 2013;500(7464):541–6. doi: 10.1038/nature12506.
152. Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, Mondot S, Blottière HM, Raes J, Ehrlich D, Doré J. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut.* 2013;62(1):146–58. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301805.
153. Sitkin S, Vakhitov T, Tkachenko E, Oreshko L, Zhigalova T. Metabolic dysbiosis concept and its biomarkers in ulcerative colitis and celiac disease. *J Crohns Colitis.* 2015;9 Suppl 1:S437. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju027.829.
154. Shenderov BA, Midtvedt T. Epigenomic programming: a future way to health? *Microb Ecol Health Dis.* 2014;25. doi: 10.3402/mehd.v25.24145.

## References

1. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science.* 2006;312(5778):1355–9.
2. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59–65. doi: 10.1038/nature08821.
3. Bäckhed F, Fraser CM, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM, Versalovic J, Young V, Finlay BB. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe.* 2012;12(5):611–22. doi: 10.1016/j.chom.2012.10.012.
4. Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev.*



- 2014;38(5):996–1047. doi: 10.1111/1574-6976.12075.
5. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90(3):859–904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
6. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003;361(9356):512–9.
7. Guarner F. The enteric microbiota. In: Granger DN, Granger J, Morgan & Claypool Life Sciences, editors. *Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function to Disease.* USA: Morgan & Claypool Life Sciences Publishers; 2011. p. 1–77.
8. Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M, Tomaro-Duchesneau C. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics.* 2011;5:71–86. doi: 10.2147/BTT.S19099.
9. Maukonen J. Characterization of the human predominant fecal microbiota. With special focus on the Clostridial clusters IV and XIVa [Dissertation]. Espoo: VTT Science 26; 2012. 161 p.
10. Bocci V. The neglected organ: bacterial flora has a crucial immunostimulatory role. *Perspect Biol Med.* 1992;35(2):251–60.
11. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(44):15718–23.
12. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006;7(7):688–93.
13. Cani PD, Delzenne NM. Involvement of the gut microbiota in the development of low grade inflammation associated with obesity: focus on this neglected partner. *Acta Gastroenterol Belg.* 2010;73(2):267–9.
14. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6(4):295–308. doi: 10.1177/1756283X13482996.
15. Lederberg J. Infectious history. *Science.* 2000;288(5464):287–93.
16. Nicholson JK, Holmes E, Lindon JC, Wilson ID. The challenges of modeling mammalian biocomplexity. *Nat Biotechnol.* 2004;22(10):1268–74.
17. Goodacre R. Metabolomics of a superorganism. *J Nutr.* 2007;137(1 Suppl):259S–266S.
18. Rosenberg E, Sharon G, Zilber-Rosenberg I. The hologenome theory of evolution contains Lamarckian aspects within a Darwinian framework. *Environ Microbiol.* 2009;11(12):2959–62. doi: 10.1111/j.1462-2920.2009.01995.x.
19. Sleator RD. The human superorganism – of microbes and men. *Med Hypotheses.* 2010;74(2):214–5. doi: 10.1016/j.mehy.2009.08.047.
20. van Duynhoven J, Vaughan EE, Jacobs DM, Kemperman RA, van Velzen EJ, Gross G, Rogger LC, Possemiers S, Smilde AK, Doré J, Westerhuis JA, Van de Wiele T. Metabolic fate of polyphenols in the human superorganism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108 Suppl 1:4531–8. doi: 10.1073/pnas.100098107.
21. Markov AV. Rozhdenie slozhnosti. Evolyutsionnaya biologiya segodnya. Neozhidannyye otkrytiya i novyye voprosy [The birth of complexity. Evolutional biology today. Unexpected discoveries and new questions]. Moscow: Astrel', Corpus; 2010. 552 p. (in Russian).
22. Burcelin R, Serino M, Chabo C, Garidou L, Pomié C, Courtney M, Amar J, Bouloumié A. Metagenome and metabolism: the tissue microbiota hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15 Suppl 3:61–70. doi: 10.1111/dom.12157.
23. Ravin NV, Shestakov SV. Genom prokariot [Prokaryotic genome]. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii.* 2013;17(4/2):972–84 (in Russian).
24. Wang WL, Xu SY, Ren ZG, Tao L, Jiang JW, Zheng SS. Application of metagenomics in the human gut microbiome. *World J Gastroenterol.* 2015;21(3):803–14. doi: 10.3748/wjg.v21.i3.803.
25. Xiong W, Abraham PE, Li Z, Pan C, Hettich RL. Microbial metaproteomics for characterizing the range of metabolic functions and activities of human gut microbiota. *Proteomics.* 2015. doi: 10.1002/pmic.201400571.
26. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science.* 2005;307(5717):1915–20.
27. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature.* 2007;449(7164):811–8.
28. Beloborodova NV. Integratsiya metabolizma cheloveka i ego mikrobioma pri kriticheskikh sostoyaniyakh [Integration of metabolism in man and his microbiome in critical conditions]. *Obshchaya reanimatologiya.* 2012;8(4):42–54 (in Russian).
29. Bienenstock J, Collins S. 99<sup>th</sup> Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: psycho-neuroimmunology and the intestinal microbiota: clinical observations and basic mechanisms. *Clin Exp Immunol.* 2010;160(1):85–91. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04124.x.
30. Claus SP, Ellero SL, Berger B, Krause L, Bruttin A, Molina J, Paris A, Want EJ, de Waziers I, Cloarec O, Richards SE, Wang Y, Dumas ME, Ross A, Rezzi S, Kochhar S, Van Bladeren P, Lindon JC, Holmes E, Nicholson JK. Colonization-induced host-gut microbial metabolic interaction. *MBio.* 2011;2(2):e00271–10. doi: 10.1128/mBio.00271-10.
31. Bienenstock J. Commensal communication to the brain: pathways and behavioral consequences. *Microb Ecol Health Dis.* 2012;23. doi: 10.3402/mehd.v23i0.19007.
32. Larsson E, Tremaroli V, Lee YS, Koren O, Noackew I, Fricker A, Nielsen J, Ley RE, Bäckhed F. Analysis of gut microbial regulation of host gene expression along the length of the gut and regulation of gut microbial ecology through MyD88. *Gut.* 2012;61(8):1124–31. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301104.
33. Thomas LV, Ockhuizen T. New insights into the impact of the intestinal microbiota on health and disease: a symposium report. *Br J Nutr.* 2012;107 Suppl 1:S1–13. doi: 10.1017/S0007114511006970.
34. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry.* 2013;18(6):666–73. doi: 10.1038/mp.2012.77.
35. Forsythe P, Kunze WA. Voices from within: gut microbes and the CNS. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70(1):55–69. doi: 10.1007/s00018-012-1028-z.
36. Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6(1):39–51. doi: 10.1177/1756283X12459294.
37. Philpott H, Gibson P, Thien F. Irritable bowel syndrome – an inflammatory disease involving mast cells. *Asia Pac Allergy.* 2011;1(1):36–42. doi: 10.5415/apallergy.2011.1.1.36.
38. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Irritable bowel syndrome: a microbiome-gut-brain axis disorder? *World J Gastroenterol.* 2014;20(39):14105–25. doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14105.
39. Segata N, Haake SK, Mannon P, Lemon KP, Waldron L, Gevers D, Huttenhower C, Izard J. Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples. *Genome Biol.* 2012;13(6):R42. doi: 10.1186/gb-2012-13-6-r42.
40. Wilson M. Bacteriology of humans: an ecological perspective. Wiley-Blackwell; 2008. 360 p.
41. Dicksved J, Lindberg M, Rosenquist M, Enroth H, Jansson JK, Engstrand L. Molecular characterization of the stomach microbiota in patients with gastric cancer and in controls. *J Med Microbiol.* 2009;58(Pt 4):509–16. doi: 10.1099/jmm.0.007302-0.
42. Zhebrun AB. Infektsiya *Helicobacter pylori* [*Helicobacter pylori* infection]. Saint Petersburg: Feniks; 2006. 380 p. (in Russian).
43. van den Bogert B, Meijerink M, Zoetendal EG, Wells JM, Kleerebezem M. Immunomodulatory properties of *Streptococcus* and *Veillonella* isolates from the human small intestine microbiota. *PLoS One.* 2014;9(12):e114277. doi: 10.1371/journal.pone.0114277.
44. Rajilić-Stojanović M, Smidt H, de Vos WM. Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited. *Environ Microbiol.* 2007;9(9):2125–36.
45. Zoetendal EG, Rajilić-Stojanovic M, de Vos WM. High-throughput diversity and functionality



- analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut*. 2008;57(11):1605–15. doi: 10.1136/gut.2007.133603.
46. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J; MetaHIT Consortium, Antolín M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariáz G, Dervyn R, Forstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguín E, Mérieux A, Melo Minardi R, M'rini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebroeck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174–80. doi: 10.1038/nature09944.
  47. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbial flora. *PLoS Biol*. 2007;5(7):e177.
  48. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimaraes V, Sokol H, Doré J, Corthier J, Furet JP. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol*. 2009;9:123. doi: 10.1186/1471-2180-9-123.
  49. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, Nikkila J, Monti D, Satokari R, Franceschi C, Brigidi P, De Vos W. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One*. 2010;5(5):e10667. doi: 10.1371/journal.pone.0010667.
  50. Biagi E, Candela M, Fairweather-Tait S, Franceschi C, Brigidi P. Aging of the human metaorganism: the microbial counterpart. *Age (Dordr)*. 2012;34(1):247–67. doi: 10.1007/s11357-011-9217-5.
  51. Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Cosnes J, Corthier G, Marteau P, Doré J. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(8):1183–9. doi: 10.1002/ibd.20903.
  52. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022–3.
  53. Harmsen HJ, Raangs GC, He T, Degener JE, Welling GW. Extensive set of 16S rRNA-based probes for detection of bacteria in human feces. *Appl Environ Microbiol*. 2002;68(6):2982–90.
  54. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Kirsch S, Doreff Y. Functional biostructure of colonic microbiota (central fermenting area, germinal stock area and separating mucus layer) in healthy subjects and patients with diarrhea treated with *Saccharomyces boulardii*. *Gastroenterol Clin Biol*. 2010;34 Suppl 1:S79–92. doi: 10.1016/S0399-8320(10)70025-7.
  55. Zitomersky NL, Coyne MJ, Comstock LE. Longitudinal analysis of the prevalence, maintenance, and IgA response to species of the order Bacteroidales in the human gut. *Infect Immun*. 2011;79(5):2012–20. doi: 10.1128/IAI.01348-10.
  56. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Baldassano RN, Anokhin AP, Heath AC, Warner B, Reeder J, Kuczynski J, Caporaso JG, Lozupone CA, Lauber C, Clemente JC, Knights D, Knight R, Gordon JI. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222–7. doi: 10.1038/nature11053.
  57. Liu J, Wang H, Yang H, Zhang Y, Wang J, Zhao F, Qi J. Composition-based classification of short metagenomic sequences elucidates the landscapes of taxonomic and functional enrichment of microorganisms. *Nucleic Acids Res*. 2013;41(1):e3. doi: 10.1093/nar/gks828.
  58. Dridi B, Henry M, El Khéchine A, Raoult D, Drancourt M. High prevalence of *Methanobrevibacter smithii* and *Methanosphaera stadtmanae* detected in the human gut using an improved DNA detection protocol. *PLoS One*. 2009;4(9):e7063. doi: 10.1371/journal.pone.0007063.
  59. Sahakian AB, Jee SR, Pimentel M. Methane and the gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci*. 2010;55(8):2135–43. doi: 10.1007/s10620-009-1012-0.
  60. Dridi B, Henry M, Richet H, Raoult D, Drancourt M. Age-related prevalence of *Methanomassiliococcus luminyensis* in the human gut microbiome. *APMIS*. 2012;120(10):773–7. doi: 10.1111/j.1600-0463.2012.02899.x.
  61. Schulze J, Sonnenborn U. Yeasts in the gut: from commensals to infectious agents. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(51–52):837–42. doi: 10.3238/arztebl.2009.0837.
  62. Avalueva EB, Shevyakov MA, Uspenskiy YuP, Nilova LYu, Zhigalova TN, Suvorova MA, Matveeva NV. Kandidoznyy disbrioz u patsientov s vospalitel'nyimi zabolevaniyami kishchechnika i adgezivnyye svoystva *Candida* spp. [Candidal dysbiosis in patients with inflammatory diseases of intestine and adhesive properties of *Candida* spp.]. *Problems in medical mycology*. 2010;12(1):10–4 (in Russian).
  63. Reyes A, Haynes M, Hanson N, Angly FE, Heath AC, Rohwer F, Gordon JI. Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature*. 2010;466(7304):334–8. doi: 10.1038/nature09199.
  64. Waller AS, Yamada T, Kristensen DM, Kultima JR, Sunagawa S, Koonin EV, Bork P. Classification and quantification of bacteriophage taxa in human gut metagenomes. *ISME J*. 2014;8(7):1391–402. doi: 10.1038/ismej.2014.30.
  65. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol*. 2008;6(11):e280. doi: 10.1371/journal.pbio.0060280.
  66. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308(5728):1635–8.
  67. Flint HJ, Duncan SH, Scott KP, Louis P. Interactions and competition within the microbial community of the human colon: links between diet and health. *Environ Microbiol*. 2007;9(5):1101–11.
  68. Xu J, Mahowald MA, Ley RE, Lozupone CA, Hamady M, Martens EC, Henrissat B, Coutinho PM, Minx P, Latreille P, Cordon H, Van Brunt A, Kim K, Fulton RS, Fulton LA, Clifton SW, Wilson RK, Knight RD, Gordon JI. Evolution of symbiotic bacteria in the distal human intestine. *PLoS Biol*. 2007;5(7):e156.
  69. Rajilić-Stojanović M, Heilig HG, Molenaar D, Kandler K, Surakka A, Smidt H, de Vos WM. Development and application of the human intestinal tract chip, a phylogenetic microarray: analysis of universally conserved phylotypes in the abundant microbiota of young and elderly adults. *Environ Microbiol*. 2009;11(7):1736–51. doi: 10.1111/j.1462-2920.2009.01900.x.
  70. Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(10):577–89. doi: 10.1038/nrgastro.2012.156.
  71. Martens EC, Lowe EC, Chiang H, Pudlo NA, Wu M, McNulty NP, Abbott DW, Henrissat B, Gilbert HJ, Bolam DN, Gordon JI. Recognition and degradation of plant cell wall polysaccharides by two human gut symbionts. *PLoS Biol*. 2011;9(12):e1001221. doi: 10.1371/journal.pbio.1001221.
  72. Wright DP, Rosendale DI, Robertson AM. Prevotella enzymes involved in mucin oligosaccharide degradation and evidence for a small operon of genes expressed during growth on mucin. *FEMS Microbiol Lett*. 2000;190(1):73–9.
  73. Greenhill AR, Tsuji H, Ogata K, Natsuhara K, Morita A, Soli K, Larkins JA, Tadokoro K, Odani S, Baba J, Naito Y, Tomitsuka E, Nomoto K, Siba PM, Horwood PF, Umezaki M. Characterization of the gut microbiota of Papua New Guineans using reverse transcription quantitative PCR. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117427. doi: 10.1371/journal.pone.0117427.
  74. Derrien M, Vaughan EE, Plugge CM, de Vos WM. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2004;54(Pt 5):1469–76.
  75. van Passel MW, Kant R, Zoetendal EG, Plugge CM, Derrien M, Malfatti SA, Chain PS, Woyke T, Palva A, de Vos WM, Smidt H. The



- genome of *Akkermansia muciniphila*, a dedicated intestinal mucin degrader, and its use in exploring intestinal metagenomes. *PLoS One*. 2011;6(3):e16876. doi: 10.1371/journal.pone.0016876.
76. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105–8. doi: 10.1126/science.1208344.
77. Bushman FD, Lewis JD, Wu GD. Diet, gut enterotypes and health: is there a link? *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2013;77:65–73. doi: 10.1159/000351385.
78. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(33):14691–6. doi: 10.1073/pnas.1005963107.
79. Ou J, Carbonero F, Zoetendal EG, DeLany JP, Wang M, Newton K, Gaskins HR, O'Keefe SJ. Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(1):111–20. doi: 10.3945/ajcn.112.056689.
80. Carbonero F, Zoetendal EG, Ou J, O'Keefe SJ, Gaskins HR. Mo1611 Traditional African and western diets select distinct phylogenetic and functional colonic microbiota among different populations. *Gastroenterology*. 2012;142(5) Suppl 1:S-641.
81. Lim MY, Rho M, Song YM, Lee K, Sung J, Ko G. Stability of gut enterotypes in Korean monozygotic twins and their association with biomarkers and diet. *Sci Rep*. 2014;4:7348. doi: 10.1038/srep07348.
82. Popenko AS. Bioinformatiionoe issledovanie taksonomicheskogo sostava mikrobioty kishhechnika cheloveka [A bioinformational study of taxonomic composition of human gut microbiota]. Thesis for a degree of candidate of science in biology. Moscow; 2014. 22 p. (in Russian).
83. Zhang J, Guo Z, Xue Z, Sun Z, Zhang M, Wang L, Wang G, Wang F, Xu J, Cao H, Xu H, Lv Q, Zhong Z, Chen Y, Qimuge S, Menghe B, Zheng Y, Zhao L, Chen W, Zhang H. A phylo-functional core of gut microbiota in healthy young Chinese cohorts across lifestyles, geography and ethnicities. *ISME J*. 2015;9(9):1979–90. doi: 10.1038/ismej.2015.11.
84. Holmes I, Harris K, Quince C. Dirichlet multinomial mixtures: generative models for microbial metagenomics. *PLoS One*. 2012;7(2):e30126. doi: 10.1371/journal.pone.0030126.
85. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, Harris HM, Coakley M, Lakshminarayanan B, O'Sullivan O, Fitzgerald GF, Deane J, O'Connor M, Harnedy N, O'Connor K, O'Mahony D, van Sinderen D, Wallace M, Brennan L, Stanton C, Marchesi JR, Fitzgerald AP, Shanahan F, Hill C, Ross RP, O'Toole PW. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012;488(7410):178–84. doi: 10.1038/nature11319.
86. Roager HM, Licht TR, Poulsen SK, Larsen TM, Bahl MI. Microbial enterotypes, inferred by the prevotella-to-bacteroides ratio, remained stable during a 6-month randomized controlled diet intervention with the new nordic diet. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(3):1142–9. doi: 10.1128/AEM.03549-13.
87. Jacobsen UP, Nielsen HB, Hildebrand F, Raes J, Sicheritz-Ponten T, Kouskoumvekaki I, Panagiotou G. The chemical interactome space between the human host and the genetically defined gut metatypes. *ISME J*. 2013;7(4):730–42. doi:10.1038/ismej.2012.141.
88. Huse SM, Ye Y, Zhou Y, Fodor AA. A core human microbiome as viewed through 16S rRNA sequence clusters. *PLoS One*. 2012;7(6):e34242. doi: 10.1371/journal.pone.0034242.
89. Koren O, Knights D, Gonzalez A, Waldron L, Segata N, Knight R, Huttenhower C, Ley RE. A guide to enterotypes across the human body: meta-analysis of microbial community structures in human microbiome datasets. *PLoS Comput Biol*. 2013;9(1):e1002863. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002863.
90. Jeffery IB, Claesson MJ, O'Toole PW, Shanahan F. Categorization of the gut microbiota: enterotypes or gradients? *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(9):591–2.
91. Knights D, Ward TL, McKinlay CE, Miller H, Gonzalez A, McDonald D, Knight R. Rethinking "enterotypes". *Cell Host Microbe*. 2014;16(4):433–7. doi: 10.1016/j.chom.2014.09.013.
92. Suvorov AN. Mir mikrobov i chelovek [The world of microbes and the man]. *Priroda*. 2015;(5):11–9 (in Russian).
93. Sanli K, Karlsson FH, Nookaew I, Nielsen J. FANTOM: Functional and taxonomic analysis of metagenomes. *BMC Bioinformatics*. 2013;14:38. doi: 10.1186/1471-2105-14-38.
94. Kim Y, Koh I, Rho M. Deciphering the human microbiome using next-generation sequencing data and bioinformatics approaches. *Methods*. 2015;79–80:52–9. doi: 10.1016/j.ymeth.2014.10.022.
95. Verberkmoes NC, Russell AL, Shah M, Godzik A, Rosenquist M, Halfvarsson J, Lefsrud MG, Apajalahti J, Tysk C, Hettich RL, Jansson JK. Shotgun metaproteomics of the human distal gut microbiota. *ISME J*. 2009;3(2):179–89. doi: 10.1038/ismej.2008.108.
96. Rehman A, Lepage P, Nolte A, Hellmig S, Schreiber S, Ott SJ. Transcriptional activity of the dominant gut mucosal microbiota in chronic inflammatory bowel disease patients. *J Med Microbiol*. 2010;59(Pt 9):1114–22. doi:10.1099/jmm.0.021170-0.
97. Kolmeder CA, de Been M, Nikkilä J, Ritamo I, Mättö J, Valmu L, Salojärvi J, Palva A, Salonen A, de Vos WM. Comparative metaproteomics and diversity analysis of human intestinal microbiota testifies for its temporal stability and expression of core functions. *PLoS One*. 2012;7(1):e29913. doi: 10.1371/journal.pone.0029913.
98. Franzosa EA, Morgan XC, Segata N, Waldron L, Reyes J, Earl AM, Giannoukos G, Boylan MR, Culla D, Gevers D, IZard J, Garrett WS, Chan AT, Huttenhower C. Relating the metatranscriptome and metagenome of the human gut. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(22):E2329–38. doi: 10.1073/pnas.1319284111.
99. Tap J, Mondot S, Levenez F, Pelletier E, Caron C, Furet JP, Ugarte E, Muñoz-Tamayo R, Paslier DL, Nalin R, Dore J, Leclerc M. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ Microbiol*. 2009;11(10):2574–84. doi: 10.1111/j.1462-2920.2009.01982.x.
100. Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, Roperch JP, Letulle S, Langella P, Corthier G, Tran Van Nhieu J, Furet JP. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One*. 2011;6(1):e16393. doi: 10.1371/journal.pone.0016393.
101. Jalanka-Tuovinen J, Salonen A, Nikkilä J, Immonen O, Kekkonen R, Lahti L, Palva A, de Vos WM. Intestinal microbiota in healthy adults: temporal analysis reveals individual and common core and relation to intestinal symptoms. *PLoS One*. 2011;6(7):e23035. doi: 10.1371/journal.pone.0023035.
102. Tyakht AV, Kostryukova ES, Popenko AS, Belenikin MS, Pavlenko AV, Larin AK, Karpova IY, Selezneva OV, Semashko TA, Ospanova EA, Babenko VV, Maev IV, Cheremushkin SV, Kucheryavyy YA, Shcherbakov PL, Grinevich VB, Efimov OI, Sas EI, Abdulkhakov RA, Abdulkhakov SR, Lyalyukova EA, Livzan MA, Vlassov VV, Sagdeev RZ, Tsukanov VV, Osipenko MF, Kozlova IV, Tkachev AV, Sergienko VI, Alexeev DG, Govorun VM. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia. *Nat Commun*. 2013;4:2469. doi: 10.1038/ncomms3469.
103. Tyakht AV. Funktsional'nyy analiz metagenoma kishhechnika cheloveka [A functional analysis of human gut meta genome]. Thesis for a degree of candidate of science in biology. Moscow; 2014. 22 p. (in Russian).
104. Thorasin T, Hoyles L, McCartney AL. Dynamics and diversity of the 'Atopobium cluster' in the human faecal microbiota, and phenotypic characterization of 'Atopobium cluster' isolates. *Microbiology*. 2015;161(Pt 3):565–79. doi: 10.1099/mic.0.000016.
105. Lukovac S, Belzer C, Pellis L, Keijser BJ, de Vos WM, Montijn RC, Roeselers G. Differential modulation by *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* of host peripheral lipid metabolism and histone acetylation



- in mouse gut organoids. *MBio*. 2014;5(4): pii: e01438–14. doi: 10.1128/mBio.01438-14.
106. Bang C, Weidenbach K, Gutschmann T, Heine H, Schmitz RA. The intestinal archaea *Methanospiraeta stadtmanae* and *Methanobrevibacter smithii* activate human dendritic cells. *PLoS One*. 2014;9(6):e99411. doi: 10.1371/journal.pone.0099411.
107. Sekelja M, Berget I, Næs T, Rudi K. Unveiling an abundant core microbiota in the human adult colon by a phylogroup-independent searching approach. *ISME J*. 2011;5(3):519–31. doi: 10.1038/ismej.2010.129.
108. Li K, Bihan M, Methé BA. Analyses of the stability and core taxonomic memberships of the human microbiome. *PLoS One*. 2013;8(5):e63139. doi: 10.1371/journal.pone.0063139.
109. Meehan CJ, Beiko RG. A phylogenomic view of ecological specialization in the Lachnospiraceae, a family of digestive tract-associated bacteria. *Genome Biol Evol*. 2014;6(3):703–13. doi: 10.1093/gbe/evu050.
110. Turnbaugh PJ, Quince C, Faith JJ, McHardy AC, Yatsunenko T, Niazi F, Affourtit J, Egholm M, Henrissat B, Knight R, Gordon JI. Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(16):7503–8. doi: 10.1073/pnas.1002355107.
111. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett*. 2009;294(1):1–8. doi: 10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x.
112. Vital M, Howe AC, Tiedje JM. Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing (meta)genomic data. *MBio*. 2014;5(2):e00889. doi: 10.1128/mBio.00889-14.
113. Johnson JL, Moore WEC, Moore LVH. *Bacteroides caccae* sp. nov., *Bacteroides merdae* sp. nov., and *Bacteroides stercoris* sp. nov. Isolated from Human Feces. *Int J Syst Evol Microbiol*. 1986;36(4):499–501. doi: 10.1099/00207713-36-4-499.
114. Chassard C, Delmas E, Lawson PA, Bernalier-Donadille A. *Bacteroides xylanisolvens* sp. nov., a xylan-degrading bacterium isolated from human faeces. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2008;58(Pt 4):1008–13. doi: 10.1099/ijso.0.65504-0.
115. Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev*. 2001;81(3):1031–64.
116. Rey FE, Faith JJ, Bain J, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Newgard CB, Gordon JI. Dissecting the in vivo metabolic potential of two human gut acetogens. *J Biol Chem*. 2010;285(29):22082–90. doi: 10.1074/jbc.M110.117713.
117. Reichardt N, Duncan SH, Young P, Belenguer A, McWilliam Leitch C, Scott KP, Flint HJ, Louis P. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. *ISME J*. 2014;8(6):1323–35. doi: 10.1038/ismej.2014.14.
118. Salonen A, Salojärvi J, Lahti L, de Vos WM. The adult intestinal core microbiota is determined by analysis depth and health status. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 4:16–20. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03855.x.
119. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(34):13780–5.
120. Frank DN, Robertson CE, Hamm CM, Kpadeh Z, Zhang T, Chen H, Zhu W, Sartor RB, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR, Li E. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):179–84. doi: 10.1002/ibd.21339.
121. Kabeerdoss J, Sankaran V, Pugazhendhi S, Ramakrishna BS. *Clostridium leptum* group bacteria abundance and diversity in the fecal microbiota of patients with inflammatory bowel disease: a case-control study in India. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:20. doi: 10.1186/1471-230X-13-20.
122. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linløkken A, Wilson R, Rudi K. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(8):1155–62. doi: 10.1111/nmo.12378.
123. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457(7228):480–4. doi: 10.1038/nature07540.
124. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489(7415):220–30. doi: 10.1038/nature11550.
125. Doré J, Corthier G. The human intestinal microbiota. *Gastroenterol Clin Biol*. 2010;34 Suppl 1:S7–15. doi: 10.1016/S0399-8320(10)70015-4.
126. Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, Mondot S, Blottière HM, Raes J, Ehrlich D, Doré J. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut*. 2013;62(1):146–58. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301805.
127. Smith EA, Macfarlane GT. Formation of Phenolic and Indolic Compounds by Anaerobic Bacteria in the Human Large Intestine. *Microb Ecol*. 1997;33(3):180–8.
128. Metges CC. Contribution of microbial amino acids to amino acid homeostasis of the host. *J Nutr*. 2000;130(7):1857S–64S.
129. Dai ZL, Wu G, Zhu WY. Amino acid metabolism in intestinal bacteria: links between gut ecology and host health. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2011;16:1768–86.
130. Flint HJ, Scott KP, Duncan SH, Louis P, Forano E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes*. 2012;3(4):289–306.
131. Yu LC, Wang JT, Wei SC, Ni YH. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2012;3(1):27–43. doi: 10.4291/wjgp.v3.i1.27.
132. Carmody RN, Turnbaugh PJ. Host-microbial interactions in the metabolism of therapeutic and diet-derived xenobiotics. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4173–81. doi: 10.1172/JCI72335.
133. Joice R, Yasuda K, Shafquat A, Morgan XC, Huttenhower C. Determining microbial products and identifying molecular targets in the human microbiome. *Cell Metab*. 2014;20(5):731–41. doi: 10.1016/j.cmet.2014.10.003.
134. Shafquat A, Joice R, Simmons SL, Huttenhower C. Functional and phylogenetic assembly of microbial communities in the human microbiome. *Trends Microbiol*. 2014;22(5):261–6. doi: 10.1016/j.tim.2014.01.011.
135. Cullen TW, Schofield WB, Barry NA, Putnam EE, Rundell EA, Trent MS, Degnan PH, Booth CJ, Yu H, Goodman AL. Gut microbiota. Antimicrobial peptide resistance mediates resilience of prominent gut commensals during inflammation. *Science*. 2015;347(6218):170–5. doi: 10.1126/science.1260580.
136. Magnúsdóttir S, Ravcheev D, de Crécy-Lagard V, Thiele I. Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes. *Front Genet*. 2015;6:148. doi: 10.3389/fgene.2015.00148.
137. Neis EP, Dejong CH, Rensen SS. The role of microbial amino acid metabolism in host metabolism. *Nutrients*. 2015;7(4):2930–46. doi: 10.3390/nu7042930.
138. Sagar NM, Cree IA, Covington JA, Arasaradnam RP. The interplay of the gut microbiome, bile acids, and volatile organic compounds. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:398585. doi: 10.1155/2015/398585.
139. Quévrain E, Maubert MA, Michon C, Chain F, Marquant R, Tailhades J, Miquel S, Carlier L, Bermúdez-Humarán LG, Pigneur B, Lequin O, Kharrat P, Thomas G, Rainteau D, Aubry C, Breyner N, Afonso C, Lavielle S, Grill JP, Chassaing G, Chatel JM, Trugnan G, Xavier R, Langella P, Sokol H, Seksik P. Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut*. 2015. pii: gutjnl-2014-307649. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307649.
140. Cardona F, Andrés-Lacueva C, Tulipani S, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. *J Nutr Biochem*. 2013;24(8):1415–22. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.05.001.
141. Marín L, Miguélez EM, Villar CJ, Lombó F. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: antimicrobial properties. *Biomed Res Int*. 2015;2015:905215. doi: 10.1155/2015/905215.



142. Rafii F. The role of colonic bacteria in the metabolism of the natural isoflavone daidzin to equol. *Metabolites*. 2015;5(1):56–73. doi: 10.3390/metabo5010056.
143. Kitahara M, Sakamoto M, Ike M, Sakata S, Benno Y. *Bacteroides plebeius* sp. nov. and *Bacteroides coprococcalis* sp. nov., isolated from human faeces. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2005;55(Pt 5):2143–7.
144. Hehemann JH, Correc G, Barbeyron T, Helbert W, Czjzek M, Michel G. Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. *Nature*. 2010;464(7290):908–12. doi: 10.1038/nature08937.
145. Sánchez E, De Palma G, Capilla A, Nova E, Pozo T, Castillejo G, Varea V, Marcos A, Garrote JA, Polanco I, López A, Ribes-Koninckx C, García-Novo MD, Calvo C, Ortigosa L, Palau F, Sanz Y. Influence of environmental and genetic factors linked to celiac disease risk on infant gut colonization by *Bacteroides* species. *Appl Environ Microbiol*. 2011;77(15):5316–23. doi: 10.1128/AEM.00365-11.
146. Sitkin S, Tkachenko E, Vakhitov T, Oreshko L, Zhigalova T. Oral butyrate plus inulin improve serum metabolomic profile and gut microbiota composition in ulcerative colitis and celiac disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8 Suppl 1:S232. doi: 10.1016/S1873-9946(14)60519-5.
147. Shenderov BA. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis*. 2013;24. doi: 10.3402/mehd.v24i0.20399.
148. Pozuelo M, Panda S, Santiago A, Mendez S, Accarino A, Santos J, Guarner F, Azpiroz F, Manichanh C. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep*. 2015;5:12693. doi: 10.1038/srep12693.
149. Nylund L, Nermes M, Isolauri E, Salminen S, de Vos WM, Satokari R. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria. *Allergy*. 2015;70(2):241–4. doi: 10.1111/all.12549.
150. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, Almeida M, Quinquis B, Levenez F, Galleron N, Gougis S, Rizkalla S, Batto JM, Renault P; ANR MicroObes consortium, Doré J, Zucker JD, Clément K, Ehrlich SD. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013;500(7464):585–8. doi: 10.1038/nature12480.
151. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M, Batto JM, Kennedy S, Leonard P, Li J, Burgdorf K, Grarup N, Jørgensen T, Brandslund I, Nielsen HB, Juncker AS, Bertalan M, Levenez F, Pons N, Rasmussen S, Sunagawa S, Tap J, Tims S, Zoetendal EG, Brunak S, Clément K, Doré J, Kleerebezem M, Kristiansen K, Renault P, Sicheritz-Ponten T, de Vos WM, Zucker JD, Raes J, Hansen T; MetaHIT consortium, Bork P, Wang J, Ehrlich SD, Pedersen O. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500(7464):541–6. doi: 10.1038/nature12506.
152. Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, Mondot S, Blottière HM, Raes J, Ehrlich D, Doré J. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut*. 2013;62(1):146–58. doi: 10.1136/gut-jnl-2011-301805.
153. Sitkin S, Vakhitov T, Tkachenko E, Oreshko L, Zhigalova T. Metabolic dysbiosis concept and its biomarkers in ulcerative colitis and celiac disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9 Suppl 1:S437. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju027.829.
154. Shenderov BA, Midtvedt T. Epigenomic programming: a future way to health? *Microb Ecol Health Dis*. 2014;25. doi: 10.3402/mehd.v25.24145.

## Phylometabolic core of intestinal microbiota

Sitkin S.I. • Tkachenko E.I. • Vakhitov T.Ya.

The authors discuss the theory of human super-organism and its microbiota (microbiome), whose mutualistic interactions is realized within the microbiota – gut – brain axis that includes endocrine, immune and neurohumoral pathways. The newest concepts of microbiome enterotypes and core microbiota are presented, which are important for understanding of the role of symbiotic microorganisms in human vital activities, for explanation of pathophysiology of many chronic human diseases (beyond gastrointestinal disorders), as well as for the search of effective therapeutic targets. As highly promising are considered the functional approaches to studies of microbiota that allowed to formulate the concept of phylometabolic (phylofunctional) core. This is a series of evolutionally stable microorganisms responsible for majority of the main microbiome functions, such as fermentation of polysaccharides (glycans), production of short-chain fatty acids (butyrate, propionate, acetate), hydrogen utilization, production of lactate, metabolism of aminoacids, bile acids, choline, production of vitamins and some biologically active substances – anti-inflammatory, anti-microbial, immunostimulatory. The authors are first to describe the main functional groups of microorganisms of

gut microbiota phylometabolic core, providing key metabolic functions, as well as the leading characteristics of the phylometabolic core as such. The perspectives of modification of composition and functions of phylometabolic microbiota core are discussed based on metabiotics as a virtually new class of therapeutic agents. A hypothesis has been proposed that the ratios between main components of the key gut microbiota may reflect fundamental processes related to a mutualistic interactions between microbiota and human body, as well as they may serve as effective biological markers of dysbiotic states determining the development of various pathologic conditions. For example, the ratio between *Bacteroides* spp. and butyrate producing bacteria that indirectly indicates total numbers of microbial genes can be used both for assessment of chronic inflammation of various localization (starting from inflammatory bowel disease to fat tissue inflammation related to metabolic syndrome), and for control of treatment efficacy.

**Key words:** biomarkers of gut dysbiosis, butyrate producing bacteria, core gut microbiome, metabiotics, phylometabolic core microbiota, functional groups of microorganisms, enterotypes.

**Sitkin Stanislav Igorevich** – PhD, Associate Professor, Leading Research Fellow, Laboratory of Microbiology<sup>1</sup>  
✉ 7 Pudozhskaya ul., Saint Petersburg, 197110, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 543 95 38.  
E-mail: sitkins@mail.ru

**Tkachenko Evgeniy Ivanovich** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Disease Propedeutics<sup>2</sup>

**Vakhitov Timur Yasheroevich** – ScD in Biology, Head of Laboratory of Microbiology<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Research Institute of Highly Pure Biopreparations; 7 Pudozhskaya ul., Saint Petersburg, 197110, Russian Federation

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41 Kirochnaya ul., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation