

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

МРНТИ: 34.27.23, 34.39.49, 34.27.39, 34.03.99

М.Г. САУБЕНОВА¹, Е.А. ОЛЕЙНИКОВА^{1*}, А.В. ЧИЖАЕВА¹,
А.Ж. АЛЫБАЕВА¹, А.А. АЙТЖАНОВА¹, А.А. АМАНГЕЛДІ¹,
И.Ю. ПОТОРОКО²

¹Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии, Алматы, Казахстан

²Южно-Уральский государственный университет, Челябинск, Россия

*e-mail: elena.olejnikova@mail.ru

МИКРОБИОТА ЧЕЛОВЕКА И БОЛЕЗНИ ЦИВИЛИЗАЦИИ: В ПОИСКАХ ВЫХОДА

doi:10.53729/MV-AS.2022.03.01

Аннотация

Растущая химизация и загрязнение пищевых продуктов, а также приверженность «западному» питанию с большим количеством жиров и низким содержанием пищевых волокон приводят к нарушению состава кишечной микробиоты и масштабному росту заболеваемости такими болезнями цивилизации, как ожирение, диабет, болезни сердца, рак и снижение иммунитета. В представленном обзоре человеческий организм рассматривается как единый суперорганизм, в котором различные части тесно связаны между собой и взаимно влияют друг на друга. В последние годы были разработаны и углублены концепции осей кишечник-мозг, кишечник-сердце и кишечник-легкие, связывающие кишечник и населяющие его микроорганизмы с другими органами и системами человеческого организма, и общим состоянием здоровья человека. В настоящем обзоре обобщены последние данные о возможных способах влияния на кишечную микробиоту. Показано, что модификация кишечной микробиоты путем изменения рациона питания является эффективным средством облегчения ряда заболеваний, повышения иммунитета и сопротивляемости инфекциям. Расширенное использование натуральных продуктов питания, содержащих пищевые волокна и другие биологически активные растительные вещества, а также включение в состав заквасок при производстве ферментированной пищи различных групп микроорганизмов будет способствовать стимуляции индигенной микрофлоры и повышению защитных сил организма человека. При разработке ферментированных продуктов особое внимание следует уделить уксуснокислым бактериям, продуцирующим ацетат, содержание которого должно быть максимальным среди остальных короткоцепочечных жирных кислот для поддержания здорового метаболизма в кишечнике и во всем организме.

Ключевые слова: микробиота, пробиотик, пребиотик, диета, иммунитет, короткоцепочечные жирные кислоты, уксусная кислота.

В последние десятилетия для коррекции состава продуктов повседневного спроса и их вкусовых достоинств в них вводится большое количество различных, зачастую физиологически необоснованных, химических добавок. Кроме того, на всех этапах производства и хранения происходит загрязнение сырья и самих продуктов питания посторонними микроорганизмами и продуктами их метаболизма, оказывающих на организм человека токсическое воздействие. *Ситуацию ухудшают погрешности питания, стрессы, использование гормонов и других лекарственных препаратов*, приводящих к «болезням цивилизации», запуская механизм которых являются нарушения в составе микробиоты желудочно-кишечного тракта.

Структура и активность триллионов микроорганизмов микробиоты формируется в зависимости от долгосрочного потребления той или иной диеты и отражает различия

между травоядными и плотоядными млекопитающими [1]. Помимо переваривания и извлечения энергии из пищи она обеспечивает осуществление важных физиологических функций хозяина. Она поставляет биологически активные вещества, несинтезируемые организмом человека, поддерживает целостность природного барьера, образованного слизистыми оболочками, препятствует заселению желудочно-кишечного тракта патогенными бактериями, конкурируя с ними за питательные вещества, места адгезии, подавляя их рост своими метаболитами, связывая и нейтрализуя токсические вещества, а также способствует созреванию иммунной системы. Иммуномодулирующая функция микробиоты является самым важным аспектом ее взаимодействия с макроорганизмом, поскольку она оказывает многогранное действие на здоровье кишечника и всего организма [2]. Она позволяет индуцировать защитные реакции на патогены. Когда же состав и функция микробиома нарушаются - возникают предпосылки к заболеваниям. При этом невозможно назвать болезнь, которая не сопровождалась бы микрoэкологическими нарушениями желудочно-кишечного тракта, требующими коррекции [3].

Болезни цивилизации и кишечная микробиота

В результате воздействия ряда негативных факторов, происходит резкое изменение видового разнообразия микробиоты, что в свою очередь приводит к значительному изменению ее функциональной активности, вплоть до развития необратимых поломок гомеостаза и гибели организма хозяина. Особенно это выражено в странах с высоким уровнем дохода, что, возможно объясняет резкий рост в этих регионах аутоиммунных и воспалительных заболеваний.

Уменьшение разнообразия кишечных микроорганизмов у населения стран с более высоким уровнем жизни связывают, главным образом, с отличиями в рационе питания, образе жизни и здравоохранении, которые значительно менее затронули жителей сельских районов. Прогрессирующую потерю разнообразия кишечной микробиоты у населения западных популяций объясняют высоким содержанием в диете жиров и простых углеводов, а также недостаточным использованием доступных углеводных компонентов, содержащихся в клетчатке, что приводит к снижению количества бактерий, синтезирующих короткоцепочечные жирные кислоты, ослабляющие воспалительные процессы [4].

В настоящее время распространенность ожирения, являющегося одним из пяти основных факторов риска смерти, возросла до масштабов пандемии. Модификации поведения и питания, направленные на снижение веса, эффективны лишь в краткосрочной перспективе, необходимы новые диетические стратегии, направленные на микробиоту кишечника [5]. Исследуются разные стороны взаимодействия между представителями кишечной микробиоты и организмом-хозяином, дающие представление о роли их уникальных метаболитов в обеспечении защиты макроорганизма от проникновения патогена, регуляции разнообразных физиологических функций хозяина, включая метаболизм, развитие и гомеостаз иммунитета и нервной системы или, напротив, способствующих возникновению и прогрессированию широкого спектра заболеваний, таких как воспалительное заболевание кишечника, мультисистемное аутоиммунное расстройство, ожирение, колоректальный рак, а также нервно-психическое расстройство [6]. Предполагается, что даже устранение постоянных партнеров, например, таких как гельминты, приводит к снижению разнообразия и устойчивости микробиоты, необходимых для установления сбалансированных иммунных реакций [7].

В последние годы продемонстрирована корреляция между составом и функцией кишечной микробиоты и атеросклерозом [8], метаболическими заболеваниями [9], аллергией [10], астмой [11], желудочно-кишечными заболеваниями, в том числе и раком толстой кишки [12, 13]. Стало известно, что причиной большинства хронических заболеваний, включая остеопороз [14], ожирение [15], сердечно-сосудистые [16] и

неврологические заболевания [17], сахарный диабет [18] является хроническое воспаление.

Обнаружена четкая зависимость между риском развития колоректального рака и потреблением определенных видов пищи, таких как красное мясо, и некоторые другие продукты [19], способствующих дисбактериозу [20], тогда как потребление диеты с низким содержанием жиров приводит к увеличению фекального обилия бифидобактерий [21].

Основным отличием пациентов с колоректальным раком от здоровых людей является высокая концентрация в толстой кишке патогенных бактерий, включая *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli* и *Fusobacterium nucleatum* [22].

Кишечные бактерии продуцируют соединения аналогичные гормонам человека, таким как серотонин, тестостерон, норадреналин, дофамин, гистамин. Попадая в кровоток, они оказывают влияние на мозг, формируя вкусовые пристрастия, привычки, и даже поведение, модифицируя активность и функцию вегетативной нервной системы и нейробиологию [17] и участвует в патофизиологии многочисленных психических и неврологических заболеваний [23], в том числе шизофрении [24] и болезни Альцгеймера [25].

Кишечная микробиота и респираторные инфекции

Помимо понятия осей кишечник-мозг и кишечник-сердце, подразумевающих тесную взаимосвязь этих органов и систем человеческого организма, опосредованную кишечной микробиотой, в последнее время вводится понятие оси кишечник-легкое, указывающее на зависимость работы органов дыхания от кишечной микробиоты [26]. Показано, что дыхательные инфекции связаны с изменением состава микробиоты кишечника [27].

В норме микробиота легких формируется непрерывными волнами вторжения и изгнания микроорганизмов при дыхании. Доминирование каких-то видов бактерий, приводящее к уменьшению видового разнообразия микробиоты, связано с прогрессированием муковисцидоза и/или инфекционных заболеваний [28]. При заболевании легких нарушается баланс между иммиграцией и элиминацией, что приводит к преобладанию бактерий, демонстрирующих конкурентные преимущества [29].

Модуляция состава кишечной микробиоты у мышей регулирует иммунный ответ дыхательных путей и изменяет восприимчивость к легочным инфекциям гриппа [30]. Показано, что мыши, получавшие рацион с высоким содержанием клетчатки, имеющие высокий уровень короткоцепочечных жирных кислот в крови, были защищены от астмы [31]. С другой стороны, мыши, дефицитные по содержанию в кишечнике бактерий, продуцирующих их, были подвержены более тяжелому течению пневмонии, вызванной *Staphylococcus aureus* [32]. Доказано, что потребление пробиотиков может значительно снизить заболеваемость инфекциями верхних дыхательных путей и гриппоподобные симптомы [33].

Показано, что у пожилых людей менее разнообразна кишечная микробиота и снижено количество полезных микроорганизмов, таких как бифидобактерии [34] и, соответственно, ослаблен иммунитет легких [35]. Известно, что пневмония – одно из самых серьезных клинических проявлений Covid-19 – поражает, главным образом, пожилых людей. Большое количество летальных исходов пожилых пациентов еще раз подчеркивает роль, которую кишечная микробиота играет в этом заболевании.

Таким образом, экосистемы кишечника и легких (состоящие из микроорганизмов и клеток-хозяев) четко связывают питание, здоровье органов дыхания и пищеварительной системы, а главное, иммунную защиту через сложную систему взаимного общения. Локальные и отдаленные эффекты бактериальных сообществ, вероятно, будут определяющими при многих респираторных заболеваниях, вызванных вирусами, аллергенами или генетическим дефицитом [36].

Перспективы решения проблемы

Модификация микробиоты и продукция короткоцепочечных жирных кислот

Несмотря на успехи в области исследования микробиоты, возможность использования ее в качестве диагностического инструмента находится все еще в зачаточном состоянии [37]. Однако данные, показывающие решающее значение для воздействия на воспалительные процессы в кишечнике человека метаболитов некоторых представителей его микробиоты не вызывают сомнения.

Одним из потенциальных подходов к достижению здоровой микробиоты является непосредственное введение полезных бактерий, то есть пробиотиков, благоприятный эффект которых связан не только с улучшением микробного баланса кишечника [38, 39], но и с модулированием иммунных функций организма-хозяина. Как правило, это бактерии с противовоспалительными и/или с полезными метаболическими свойствами, такими как способность к образованию короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [40]. КЦЖК (90-95% составляют уксусная, пропионовая, и масляная кислоты) – конечные продукты ферментации пищевых волокон анаэробной кишечной микробиотой – оказывают множественное благоприятное влияние на энергетический обмен млекопитающих [41, 42]. Механизмы, лежащие в основе этих эффектов, являются предметом интенсивных исследований и охватывают сложное взаимодействие между диетой, кишечной микробиотой и энергетическим обменом организма. Функцию подавления воспалительных реакций и появления рака выполняют, главным образом, ацетат, пропионат и бутират [43]. В обзоре Den Besten с соавторами [44] обобщаются данные об их роли в энергетическом метаболизме хозяина.

Ацетат и пропионат являются наиболее мощными активаторами рецепторов КЦЖК, поэтому их количество в кишечнике должно постоянно поддерживаться на высоком уровне [45]. Наиболее изобильной среди всех кишечных КЦЖК является уксусная кислота, которую производят *Bifidobacteria*, *Lactobacillus*, *Akkermansia muciniphila*, *Prevotella* spp., *Ruminococcus* spp. [46]. Кроме того, ацетат способствует антилипидной активности. Диета с высоким содержанием клетчатки (производящая большое количество ацетата) подавляет аллергические заболевания дыхательных путей за счет усиления регуляторных Т-клеток [47]. Диета с высоким содержанием клетчатки и последующее производство пропионата также могут защищать от аллергии дыхательные пути, индуцируя гемопоэз дендритных клеток, которые заселяют легкие [31].

При дефиците ферментируемых волокон микробы переключаются на энергетически менее благоприятные источники для роста, такие как аминокислоты из пищевых или эндогенных белков и пищевые жиры, что приводит к снижению ферментативной активности микробиоты и КЦЖК в качестве второстепенных конечных продуктов [45].

Основной продукт брожения молочнокислых бактерий, молочная кислота, не является короткоцепочечной жирной кислотой, однако тоже оказывает существенное влияние на метаболизм организма хозяина, а также является промежуточным продуктом, потребляемым кишечной микрофлорой и превращаемым в КЦЖК [45]. Помимо молочнокислых бактерий к перспективным пробиотикам относятся кишечные бактерии, такие как *Akkermansia muciniphila*, связанные с повышенной экспрессией генов врожденного и адаптивного иммунного ответа [48].

Пробиотики могут снизить экспрессию провоспалительных цитокинов, улучшить клинические симптомы, гистологические изменения и выработку слизи в кишечном тракте. Их применение привело к разработке концепции функционального питания.

За последнее десятилетие взаимодействие между здоровьем человека и микробиомом стало предметом растущего интереса [49], особое внимание при этом уделяется выявлению на него влияния диет [50]. В обзоре Singhvi с соавторами [51] описаны терапевтические достижения, полученные при исследовании влияния пре- и пробиотиков для восстановления микробного гомеостаза кишечника. Вместе с тем отмечено непредвиденно сложное участие кишечного генома в потенциале здоровья

человека. Некоторые результаты свидетельствуют о том, что следует соблюдать особую осторожность при введении этих препаратов на стадиях рецидивов воспалительных заболеваний кишечника [52]. Необходимо учитывать также, что пробиотические эффекты являются штамм-специфичными, и они не действуют через одни и те же механизмы [53].

Как в североамериканских, так и в европейских руководствах наиболее эффективной для лечения заболеваний, связанных с желудочно-кишечным микробным дисбиозом, включая воспалительные заболевания кишечника, нарушения обмена веществ, психоневрологические состояния или уничтожение мультирезистентных бактерий наиболее эффективной признана трансплантация фекальной микробиоты. Однако, консенсус в отношении важных методологических аспектов этой процедуры, а также доказательные рекомендации, за исключением клинических исследований, пока отсутствуют [54].

Микробиото-трансферная терапия на примере детей, страдающих аутизмом, показала долгосрочную безопасность и эффективность, поскольку положительные результаты сохранялись в течение двух лет наблюдения, однако, в будущем необходимо проведение двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [55].

Влияние пищевых компонентов

Одним из основных типов макронутриентов, который считается важным для метаболического здоровья в целом, является клетчатка. Сложные углеводы, достигающие толстой кишки и ферментируемые кишечными бактериями, являются для них основным источником питания и имеют большое влияние на общий уровень бактерий, состав и его функциональную активность [56].

Как показано на мышах, недостаток клетчатки снижает плотность микробиоты, замедляет пролиферацию энтероцитов, ухудшает слизь и изменяет состав микробиоты, [57]. Другой высокоферментируемый полисахарид - инулин также может увеличивать уровни *Akkermansia muciniphila* как у мышей, так и у людей, что препятствует развитию диабета 2-го типа, поскольку способствует восстановлению прочности слизи и защите от воспаления [58].

Пребиотические соединения, такие как инулин, полидекстроза, кукурузное волокно, как было показано, улучшают иммунитет, разнообразие микробиоты кишечника (увеличивает число бифидобактерий), пищеварение и т. д. особенно у пожилых людей [59]. Показано, что богатая клетчаткой диета меняет не только микробиоту кишечника, но также влияет на микробиоту легких, модулируя иммунитет [31], что особенно важно учитывать в настоящее время при пандемии коронавируса.

Установлено, что диета, богатая полифенолами, защищает человека от хронических патологий, модулируя многочисленные физиологические процессы, такие как окислительно-восстановительный потенциал клеток, ферментативную активность, пролиферацию клеток и пути передачи сигналов [60-62].

Употребление пробиотиков, пребиотиков и полифенолов с пищей положительно влияет на состав кишечной микробиоты [63]. Так, куркумин и его метаболиты способствуют восстановлению кишечного микробиома. При этом он, как и другие полифенолы, подвержен бактериальным ферментативным модификациям, с образованием фармакологически более активных метаболитов, чем исходный куркумин [64].

Положительное воздействие на микробиоту кишечника оказывают также китайские травяные лекарства [65], используемые при лечении диабета 2-го типа, что объясняется обогащением микробиоты видами *Blautia* и *Faecalibacterium*. Отдельные растительные экстракты (включая богатые полифенолами экстракт клюквы, водно-этанольный экстракт зеленых микроводорослей, зеленый чай и имбирь) положительно влияют на микробиоту, способствуя увеличению численности *Akkermansia* и других представителей полезной микрофлоры [66].

Экстракты коры корицы и виноградной выжимки вызывают уменьшение

содержания *Peptococcus*, *Desulfovibrio*, *Lactococcus* и увеличение содержания *Allobaculum* и *Roseburia* [67], что способствует уменьшению жировой массы, уменьшению воспаления жировой ткани и улучшению толерантности к глюкозе. В целом, изменения в микробиоте кишечника в ответ на введение растительных экстрактов включают увеличение микробного разнообразия, уменьшение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* и увеличение численности противовоспалительных бактерий (*Bidobacterium*, *Lactobacillus*, *Akkermansia* и *Faecalibacterium*), а также уменьшение количества патогенных бактерий (*E. coli* и *Enterococcus*), что может ослабить воспаление и улучшить гликемический контроль.

Улучшение профиля микробиоты кишечника за счет индивидуального питания и пищевых добавок, улучшающих иммунитет, может быть одним из профилактических способов, с помощью которых воздействие коронавируса может быть сведено к минимуму у пожилых людей и пациентов с ослабленным иммунитетом. Предлагается начинать дополнительные испытания для получения эффекта совместного действия персонализированной функциональной пищи, включая пребиотики и пробиотики, наряду с современными методами лечения [68].

Заключение

Таким образом, интегрированный взгляд на микробиом кишечника человека и его связь со здоровьем человека открывает широкие пути для достижения целей медицины, ориентированных на решение проблемы повышения иммунитета человека.

В настоящее время, когда человечество оказалось беззащитным перед новыми инфекциями, для лечения которых отсутствуют сколько-нибудь эффективные способы лечения, остается надежда на возможность укрепления неспецифической устойчивости организма, обусловленной его природной защитой, а именно иммунитетом, обеспеченным оптимальным симбиотическим сосуществованием с населяющими его микроорганизмами.

Расширение спектра естественно ферментированных продуктов, содержащих в своем составе различные группы микроорганизмов и разнообразные богатые пребиотиками продукты будет способствовать повышению защитных сил организма. Наряду с традиционными кисломолочными продуктами и ферментированными овощами, изготовленными с использованием молочнокислых бактерий, необходимо введение в состав производственных заквасок других групп микроорганизмов, в частности, уксуснокислых бактерий, производящих основную КЦЖК - уксусную кислоту, что будет способствовать нормализации функций желудочно-кишечного тракта, стимуляции индигенной микрофлоры и повышению защитных сил организма человека [69].

Финансирование

Работа выполнена при поддержке КН МОН РК (грант №AP09258699).

Литература:

- 1 Santos-Marcos J.A., Perez-Jimenez F., Camargo A. The role of diet and intestinal microbiota in the development of metabolic syndrome // The Journal of Nutritional Biochemistry. – 2019. – Vol. 70. – P. 1-27. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2019.03.017.
- 2 Al Nabhani Z., Eberl G. Imprinting of the immune system by the microbiota early in life // Mucosal Immunol. – 2020. – Vol. 13, Issue 2. – P. 183-189. DOI: 10.1038/s41385-020-0257-y.
- 3 Dickson R.P. The microbiome and critical illness // Lancet Respir. Med. - 2016. – Vol. 4, Issue 1. – P. 59-72. DOI: 10.1016/S 2213-2600(15000427-0).
- 4 Sonnenburg E.D., Smits S.A., Tikhonov M., Higginbottom S.K., Wingreen N.S., Sonnenburg J.L. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations // Nature. - 2016. – Vol. 529. – P. 212-215. DOI: 10.1038/nature16504
- 5 Van Hul. M, Cani P.D. Targeting carbohydrates and polyphenols for a healthy microbiome and healthy weight // Curr Nutr Rep. - 2019. – Vol. 8, Issue 4. – P. 307-316. DOI:10.1007/s13668-019-00281-5.
- 6 Kho Z.Y., Lal S.K. The human gut microbiome – a potential controller of wellness and disease // Front. Microbiol. - 2018. – Vol. 9. – Art. ID 1835. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01835.

- 7 Belkaid Y., Hand T. Role of the microbiota in Immunity and inflammation // *Cell*. - 2014. – Vol. 157(1). – P. 121–141. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011.
- 8 Tang W.H.W., Wang Z., Levison, B.S. Koeth R.A., Britt E.B., Fu X., Wu Y., Hazen S.L. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk // *N Engl J Med*. - 2013. – Vol. 368(17). – P. 1575–1584. DOI: 10.1056/NEJMoa1109400.
- 9 Pedersen H.K., Gudmundsdottir V., Nielsen H.B., et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity // *Nature*. – 2016. – Vol. 535, 376–381. DOI: 10.1038/nature18646.
- 10 Lee K.H., Song Y., Wu W., Yu K., Zhang G. The gut microbiota, environmental factors, and links to the development of food allergy // *Clin Mol Allergy*. - 2020. – Vol. 18. – Art. ID 5. DOI: 10.1186/s12948-020-00120-x.
- 11 García-Rivero J.L. The microbiome and asthma // *Arch Bronconeumol*. - 2020. – Vol. 56(1). – P. 1-2. DOI: 10.1016/j.arbres.2019.01.016.
- 12 Ai D., Pan H., Li X., Gao Y., Liu G., Xia L.C. Identifying gut microbiota associated with colorectal cancer using a zero-inflated lognormal model // *Front. Microbiol*. - 2019. – Vol. 10. – Art. ID 826. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00826.
- 13 Kong F., Cai Y. Study insights into gastrointestinal cancer through the gut microbiota // *BioMed Research International*. – 2019. – Vol. 2019. – Art. ID 8721503. DOI: 10.1155/2019/8721503.
- 14 Locantore P., Del Gatto V., Gelli S., Paragliola R.M., Pontecorvi A. The interplay between immune system and microbiota in osteoporosis. // *Mediators of Inflammation*. – 2020. – Vol. 2020. - Art. ID 3686749. DOI: 10.1155/2020/3686749
- 15 Cao S.-Y., Zhao C.-N., Xu X.-Y., Tang G.-Y., Corke H., Gan R.-Y., Li H.-B. Dietary plants, gut microbiota and obesity: Effects and mechanisms // *Trends Food Sci. Technol*. - 2019. – Vol. 92. – P. 194–204. DOI: 10.1016/j.tifs.2019.08.004.
- 16 Kasselmann L.J., Vernice N.A., DeLeon J., Reiss A.B. The gut microbiome and elevated cardiovascular risk in obesity and autoimmunity // *Atherosclerosis*. - 2018. – Vol. 271. – P. 203–213. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.036.
- 17 Hyland N., Cryan J.F. Microbe-host interactions: influence of the gut microbiota on the enteric nervous system // *Dev Biol*. - 2016. – Vol. 417, Issue 2. – P. 182–187. DOI: 10.1016/j.ydbio.2016.06.027.
- 18 Han H., Li Y.Y., Fang J., Liu G., Yin J., Li T.J., Yin Y.L. Gut microbiota and type 1 diabetes // *Int. J. Mol. Sci*. - 2018. – Vol. 19. – Art. ID 995. DOI: 10.3390/ijms19040995.
- 19 Song M., Garrett W.S., Chan A.T. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention // *Gastroenterology*. - 2015. – Vol. 148, Issue 6. – P. 1244–1260. e16. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.12.035
- 20 Shanahan F. The colonic microbiota in health and disease // *Current Opinion in Gastroenterology*. - 2013. - 29, 1, 49–54. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32835a3493
- 21 David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E., Ling A.V., Devlin A.S., Varma Y., Fischbach M.A., Biddinger S.B., Dutton R.J., Turnbaugh P.J. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome // *Nature*. - 2014. – Vol. 505, Issue 7484. – P. 559–563. DOI: 10.1038/nature12820.
- 22 Park C.H., Eun C.S., Han D.S. Intestinal microbiota, chronic inflammation, and colorectal cancer // *Intestinal Research*. - 2018. – Vol. 16, Issue 3. – P. 338–345. DOI: 10.5217/ir.2018.16.3.338
- 23 Liang S., Wu X., Jin F. Gut-brain psychology: rethinking psychology from the microbiota–gut–brain axis // *Front. Integr. Neurosci*. - 2018. – Vol. 12. – Art. ID 33. DOI: 10.3389/fnint.2018.00033
- 24 Kelly J.R., Minuto C., Cryan J.F., Clarke G., Dinan T.G. The role of the gut microbiome in the development of schizophrenia // *Schizophrenia Research*. - 2021. – Vol. 234. – P. 4–23. DOI: 10.1016/j.schres.2020.02.010
- 25 Cryan J.F., O'Riordan K.J., Cowan C.S.M. et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis // *Physiol Rev*. - 2019. – Vol. 99, Issue 4. – P. 1877–2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018
- 26 Dumas A., Bernard L., Poquet Y., Lugo-Villarino G., Neurolles O. The role of the lung microbiota and the gut–lung axis in respiratory infectious diseases // *Cell. Microbiol*. - 2018. – Vol. 20, Issue 12. – Art. ID e12966. DOI: 10.1111/cmi.12966
- 27 Groves H.T., Higham S.L., Moffatt M.F., Cox M.J., Tregoning J.S. Respiratory viral infection alters the gut microbiota by inducing inappetence // *mBio*. - 2020. – Vol. 11, Issue 1. – Art. ID e03236-19. DOI: 10.1128/mBio.03236-19
- 28 Zemanick E. T., Wagner B. D., Robertson C. E. et al. Airway microbiota across age and disease spectrum in cystic fibrosis // *Eur. Respir. J*. - 2017. – Vol. 50. – Art. ID 1700832. DOI:

10.1183/13993003.00832-2017

29 Dickson R.P., Huffnagle G. B. The lung microbiome: new principles for respiratory bacteriology in health and disease // *PLoS Pathog.* - 2015. - Vol. 11. - Art. ID e1004923. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004923

30 Rosshart S. P., Vassallo B.G., Angeletti D., Hutchinson D.S., Morgan A P., Takeda K., Hickman H.D., McCulloch J.A., Badger J.H., Ajami N.J., Trinchieri G., De Villena F.P.M., Yewdell J.W., Rehermann B. Wild mouse gut microbiota promotes host fitness and improves disease resistance // *Cell.* - 2017. - Vol. 171. - P. 1015–1028.e13. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.016

31 Trompette A., Gollwitzer E.S., Yadava K., Sichelstiel A.K., Sprenger N., Ngom-Bru C., Blanchard C., Junt T., Nicod L.P., Harris N.L., Marsland B.J. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis // *Nat. Med.* - 2014. - Vol. 20, Issue 2. - P. 159–166. DOI: 10.1038/nm.3444

32 Gauguier S., D'Ortona S., Ahnger-Pier K., Duan B., Surana N. K., Lu R., Cywes-Bentley C., Gadjeva M., Shan Q., Priebe G.P., Pier G.B. Intestinal microbiota of mice influences resistance to *Staphylococcus aureus* pneumonia // *Infect. Immun.* - 2015. - Vol. 83. - P. 4003–4014. DOI: 10.1128/IAI.00037-15

33 Zhang H., Yeh C., Jin Z., Ding L., Liu B.Y., Zhang L., Dannelly H.K. Prospective study of probiotic supplementation results in immune stimulation and improvement of upper respiratory infection rate // *Synth Syst Biotechnol.* - 2018. - Vol. 3, Issue 2. - P. 113-120. DOI: 0.1016/j.synbio.2018.03.001

34 Nagpal R., Mainali R., Ahmadi S., Wang S., Singh R., Kavanagh K., Kitzman D.W., Kushugulova A., Marotta F., Yadav H. Gut microbiome and aging: physiological and mechanistic insights // *Nutr Healthy Aging.* - 2018. - Vol. 4, Issue 4. - P. 267-285. DOI: 10.3233/NHA-170030.

35 Lake M.A. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research // *Clin Med (Lond).* - 2020. - Vol. 2. - P. 124-127. DOI: 10.7861/clinmed.2019-coron.

36 Mathieu E., Escribano-Vazquez U., Descamps D., Cherbuy C., Langella P., Riffault S., Remot A., Thomas M. Paradigms of lung microbiota functions in health and disease, particularly, in asthma // *Front Physiol.* - 2018. - Vol. 9. - Art. ID 1168. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01168>

37 Montalban-Arques A., Scharl M. Intestinal microbiota and colorectal carcinoma: implications for pathogenesis, diagnosis, and therapy // *EBioMedicine.* - 2019. - Vol. 48. - P. 648-655. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.09.050.

38 Айтжанова А.А., Алыбаева А.А., Амангелды А.А., Ермекбай Ж.Н., Елубаева А.Е. Бактерии как продуценты антибиотиков. // *Микробиология және вирусология.* - 2020. - №3. - С. 4-19. https://imv-kaz.kz/f/mzhv_30_2020_3.pdf

39 Алыбаева А.Ж., Саубенова М.Г., Олейникова Е.А., Чижаева А.В., Айтжанова А.А., Амангелді А.А., Потороко И.Ю. Молочнокислые бактерии против антибиотикорезистентных патогенов // *Микробиология және вирусология.* - 2021. - №1-2 (32-33). - С. 4-19. <https://imv-journal.kz/index.php/mav/article/view/2>

40 Shen T.D. Diet and gut microbiota in health and disease // *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* - 2017. - Vol. 88. - P. 117-126. DOI: 10.1159/000455220.

41 Bugaut M. Occurrence, absorption and metabolism of short chain fatty acids in the digestive tract of mammals // *Comp Biochem Physiol B.* - 1987. - Vol. 86. - P. 439–472.

42 Ríos-Covián D., Ruas-Madiedo P., Margolles A., Gueimonde M., de los Reyes-Gavilán C.G., Salazar N. Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health // *Front. Microbiol.* - 2016. - Vol. 7, Issue FEB. - *Frontiers Media S.A.* DOI: 10.3389/fmicb.2016.00185

43 Ratajczak W., Rył A., Mizerski A., Walczakiewicz K., Sipak O., Laszczyńska M. Immunomodulatory potential of gut microbiome-derived short-chain fatty acids (SCFAs) // *Acta Biochim Pol.* - 2019. - Vol. 66, Issue 1. - P. 1-12. DOI: 10.18388/abp.2018_2648.

44 Den Besten G., van Eunen K., Groen A.K., Venema K., Reijngoud D., Bakker B.M. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism // *J Lipid Res.* - 2013. - Vol. 54, Issue 9. - P. 2325-2340. DOI: 10.1194/jlr.R036012.

45 Koh A., de Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites // *Cell.* - 2016. - Vol. 165, Issue 6. - P. 1332–1345. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041

46 Feng W., Ao H., Peng C. Gut microbiota, short-chain fatty acids, and herbal medicines // *Frontiers in Pharmacology.* - 2018. - Vol. 9, Issue NOV. *Frontiers Media S.A.* DOI: 10.3389/fphar.2018.01354

47 Thorburn A.N., McKenzie C.I., Shen S., Stanley D., Macia L., Mason L.J., Roberts L.K., Wong C.H.Y., Shim R., Robert R., et al. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites // *Nat. Commun.* - 2015. – Vol. 6. – Art. ID 7320.

48 Giri S., Mangalam A. The gut microbiome and metabolome in multiple sclerosis // J. Faintuch, S. Faintuch (Eds.), *The gut microbiome and metabolome in multiple sclerosis microbiome and metabolome in diagnosis, therapy, and other strategic applications.* – London: Academic Press, 2019. – P. 333-340.

49 Gupta A., Saha S., Khanna S. Therapies to modulate gut microbiota: Past, present and future // *World J Gastroenterol.* - 2020. – Vol. 26, Issue 8. – P. 777-788. DOI:10.3748/wjg.v26.i8.777.

50 Milani C., Ferrario C., Turroni F., Duranti S., Mangifesta M., van Sinderen D., Ventura M. The human gut microbiota and its interactive connections to diet // *J Hum Nutr Diet.* - 2016. – Vol. 29, Issue 5. – P. 539-546. DOI: 10.1111/jhn.12371.

51 Singhvi N., Gupta V., Gaur M., Sharma V., Puri A., Singh Y., Dubey G.P., Lal R. Interplay of human gut microbiome in health and wellness // *Indian Journal of Microbiology.* - 2020. – Vol. 60. – P. 26–36. DOI: 10.1007/s12088-019-00825-x

52 Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Vilchez-Padial L.M., Gil A. Evidence of the anti-inflammatory effects of probiotics and synbiotics in intestinal chronic diseases // *Nutrients.* - 2017. – Vol. 9, Issue 6. – Art. ID 555. DOI: 10.3390/nu9060555.

53 Gogineni, V.K., Morrow, L.E., Malesker, M.A. Probiotics: mechanisms of action and clinical applications // *J Prob Health.* - 2013. – Vol. 1. – Art. ID 101. DOI: 10.4172/2329-8901.1000101

54 Reygnier J., Kapel N. Current status of fecal microbiota transplantation in microbiome and metabolome in diagnosis, therapy, and other strategic applications // J. Faintuch, S. Faintuch (Eds.) *The gut microbiome and metabolome in multiple sclerosis microbiome and metabolome in diagnosis, therapy, and other strategic applications.* - London: Academic Press, 2019. – P. 155-165.

55 Kang D.W., Adams J.B., Coleman D.M., Pollard E.L., Maldonado J., McDonough-Means S., Caporaso J.G., Krajmalnik-Brown R. Long-term benefit of microbiota transfer therapy on autism symptoms and gut microbiota // *Sci Rep.* - 2019. – Vol. 9, Issue 1. Art. ID 5821. DOI: 10.1038/s41598-019-42183-0

56 Makki K., Deehan E.C., Walter J., Backhed F. The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease // *Cell Host Microbe.* - 2018. – Vol. 23, Issue 6. – P. 705–715. DOI:10.1016/j.chom.2018.05.012.

57 Zou J., Chassaing B., Singh V., Pellizzon M., Ricci M., Fythe M.D., Kumar M.V., Gewirtz A.T. Fiber-mediated nourishment of gut microbiota protects against diet-induced obesity by restoring IL-22-mediated colonic health // *Cell Host Microbe.* - 2018. – Vol. 23, Issue 1. – P. 41-53. e4. DOI:10.1016/j.chom.2017.11.003

58 Cani P.D., De Vos W.M. Next-generation beneficial microbes: the case of *Akkermansia muciniphila* // *Front Microbiol.* - 2017. – Vol. 8. – Art. ID 1765. DOI:10.3389/fmicb.2017.01765.

59 Bouhnik Y., Achour L., Paineau D., Riottot M., Attar A., Bornet F. Four-week short chain fructo-oligosaccharides ingestion leads to increasing fecal bifidobacteria and cholesterol excretion in healthy elderly volunteers // *Nutr J.* - 2007. - Vol. 6. – Art. ID 42. DOI:10.1186/1475-2891-6-42.

60 Crasci L., Lauro M.R., Puglisi G., Panico A. Natural antioxidant polyphenols on inflammation management: Anti-glycation activity vs. metalloproteinases inhibition // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* - 2018. – Vol. 58. – P. 893–904. DOI: 10.1080/10408398.2016.1229657.

61 Kinger M., Kumar S., Kumar V. Some important dietary polyphenolic compounds: An anti-inflammatory and immunoregulatory perspective // *Med. Chem.* - 2018. – Vol. 18. – P. 1270-1282. DOI: 10.2174/1389557517666170208143410.

62 Singh A.K., Cabral C., Kumar R., Ganguly R., Rana H.K., Gupta A., Lauro M.R., Carbone C., Reis F., Pandey A.K. Beneficial effects of dietary polyphenols on gut microbiota and strategies to improve delivery efficiency // *Nutrients.* - 2019. – Vol. 11, Issue 9. – Art. ID 2216. DOI:10.3390/nu11092216

63 Neri-Numa I.A., Pastore G.M. Novel insights into prebiotic properties on human health: A review // *Food Research International.* - 2020. – Vol. 131. – Art. ID 108973. DOI: 10.1016/j.foodres.2019.108973

64 Di Meo F., Margarucci S., Galderisi U., Crispi S., Peluso G. Curcumin, gut microbiota, and neuroprotection // *Nutrients.* - 2019. – Vol. 11, Issue 10. – Art. ID 2426. DOI: 10.3390/nu11102426

65 Zhang B., Yue R., Chen Y., Yang M., Huang X., Shui J., Peng Y., Chin J. Gut microbiota, a

potential new target for chinese herbal medicines in treating diabetes mellitus // Evid Based Complement Alternat Med. - 2019. – Vol. 2019. – Art. ID 2634898. DOI: 10.1155/2019/2634898

66 Xia T., Yao J., Zhang J., Duan W., Zhang B., Xie X., Xia M., Song J., Zheng Y., Wang M. Evaluation of nutritional compositions, bioactive compounds, and antioxidant activities of Shanxi aged vinegars during the aging process // J Food Sci. - 2018. – Vol. 83, Issue 10. – P. 2638-2644. DOI: 10.1111/1750-3841.14356.

67 Van Hul M., Geurts L., Plovier H., Druart C., Everard A., Ståhlman M., Rhimi M., Chira K., Teissedre P.L., Delzenne N.M., Maguin E., Guilbot A., Brochot A., Gérard P., Bäckhed F., Cani P.D. Reduced obesity, diabetes, and steatosis upon cinnamon and grape pomace are associated with changes in gut microbiota and markers of gut barrier // Am J Physiol Endocrinol Metab. - 2018.- Vol. 314, Issue 4. - P. E334-E352. DOI: 10.1152/ajpendo.00107.2017.

68 Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications // Virus Res. - 2020. – Vol. 285. – Art. ID 198018. DOI:10.1016/j.virusres.2020.198018

69 Бухарин О.В., Андриященко С.В., Перунова Н.Б., Иванова Е.В. Механизм персистенции индигенных бифидобактерий под действием ацетата в кишечном биотопе человека // Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. – 2021. - 98(3). – С. 276-282.

М.Г. САУБЕНОВА¹, Е.А. ОЛЕЙНИКОВА^{1*}, А.В. ЧИЖАЕВА¹,
А.Ж. АЛЫБАЕВА¹, А.А. АЙТЖАНОВА¹, А.А. АМАНГЕЛДІ¹,
И.Ю. ПОТОРОКО²

¹Микробиология және вирусология ғылыми - өндірістік орталығы, Алматы, Қазақстан

²Оңтүстік-Орал мемлекеттік университеті, Челябинск, Ресей

*e-mail: elena.olejnikova@mail.ru

АДАМ МИКРОБИОТАСЫ ЖӘНЕ ӨРКЕНИЕТ АУРУЛАРЫ: ШЫҒУ ЖОЛЫН ІЗДЕУ

Түйін

Азық-түлік өнімдерінің химиялануы мен ластануының жоғарылауы, сондай-ақ құрамында май мөлшері көп және тағамдық талшықтары аз «батыс» тамақтануын ұстану ішек микробиотасының құрамының бұзылуына және аурулардың кең ауқымды өсуі семіздік, қант диабеті, жүрек ауруы, қатерлі ісік және иммунитеттің төмендеуі сияқты өркениет ауруларына шалдығуына әкеледі.. Ұсынылған әдеби шолуда адам ағзасының әртүрлі бөліктері бір-бірімен тығыз байланысты және бір-біріне әсер ететін біртұтас суперорганизм ретінде қарастырылады. Соңғы жылдары ішек пен ондағы микроорганизмдердің адам ағзасының басқа мүшелерімен және жүйелерімен, жалпы денсаулықпен байланыстыратын ішек-ми, ішек-жүрек, ішек-өкпе осі туралы түсініктер әзірленіп, тереңдетілуде. Бұл шолуда ішек микробиотасына әсер етудің ықтимал жолдары туралы соңғы деректер жинақталған. Тамақтану рационын өзгерту арқылы ішек микробиотасының модификациясы бірқатар ауруларды жеңілдетудің, иммунитетті және инфекцияларға төзімділікті арттырудың шын мәнінде тиімді құралы болып табылады. Табиғи азық-түлік өнімдерін, оның ішінде тағамдық талшықтарды кеңінен қолдану, сондай-ақ ферменттелген тағам өндірісінде ұйытқы құрамына микроорганизмдердің әртүрлі топтарын қосу индигенді микрофлораны ынталандыруға және адам ағзасының қорғаныс қабілетін арттыруға көмектеседі. Ферменттелген тағамдарды әзірлеу кезінде ішекте және бүкіл денеде сау метаболизмді сақтау үшін басқа қысқа тізбекті май қышқылдары арасында ең жоғары болуы керек ацетат түзетін сіркеқышқылды бактерияларға ерекше назар аудару керек.

Кілт сөздер: микробиота, пробиотик, пребиотик, диета, иммунитет, қысқа тізбекті май қышқылдары, сірке қышқылы.

IRSTI: 34.27.23, 34.39.49, 34.27.39, 34.03.99

M.G. SAUBENOVA¹, Ye. A. OLENIKOVA¹, A.V. CHIZHAYEVA¹,
A.Zh. ALYBAYEVA¹, A.A. AITZHANIOVA¹, A.A. AMANGELDI¹,
I.Yu. POTOROKO²

¹Research and Production Center for Microbiology and Virology, Almaty, Kazakhstan

²South Ural State University, Chelyabinsk, Russia

*e-mail: elena.olejnikova@mail.ru

HUMAN MICROBIOTA AND DISEASES OF CIVILIZATION: SEARCHING WAY OUT

doi:10.53729/MV-AS.2022.03.01

Abstract

Growing chemicalization and contamination of food, as well as commitment to a “western” diet with high fat and low dietary fiber content, lead to disturbances in gut microbiota composition and to a large-scale increase in the incidence of such diseases of civilization as obesity, diabetes, heart disease, cancer, and reduced immunity. The review considers a human body as a single super organism with various parts closely interconnected and mutually influencing each other. In recent years, the concepts of gut-brain, gut-heart and gut-lung axes connecting the intestines and the microorganisms inhabiting it with other organs and systems of the human body and the general state of human health have been developed and deepened. In present review, the latest data on the ways of gut microbiota modification are summarized. It is shown that modification of intestinal microbiota through diet variation is an effective mean of alleviating a number of diseases, increasing immunity and anti-infectious resistance. The expanded use of natural food products containing dietary fiber and other biologically active plant substances, as well as the inclusion of various groups of microorganisms in starter cultures in food production, will help promote the indigenous microflora and increase the defenses of the human body. When developing fermented foods, special attention should be paid to acetic acid bacteria producing acetate, which amount should be the highest among the other short-chain fatty acids in order to maintain healthy metabolism in the intestines and throughout the body.

Keywords: microbiota, probiotic, prebiotic, diet, immunity, short chain fatty acids, acetic acid.

In recent decades, a large number of different, often physiologically unreasonable, chemical additives have been introduced into food products to correct their sensory and technological properties. In addition, the contamination of raw materials and foods by extraneous microorganisms and their metabolic products, which have a toxic effect on the human body, occurs at all stages of production and storage. The situation is aggravated by nutritional errors, stresses, the use of hormones and other drugs, leading to “diseases of civilization”, the triggering mechanism of which are the disturbances in the composition of gastrointestinal microbiota.

The structure and activity of trillions microorganisms of human microbiota is formed depending on the consumption of a particular diet and reflects the differences between herbivorous and carnivorous mammals [1]. In addition to the digestion and extraction of energy from food, they provide the implementation of important physiological functions of the host. Microorganisms supply biologically active substances that are not synthesized by the human body, maintain the integrity of the natural barrier formed by the mucous membranes, prevent the colonization of the gastrointestinal tract by pathogenic bacteria, competing with them for nutrients, adhesion sites, inhibiting their growth with produced metabolites, binding and neutralizing toxic substances, and also promoting the immune system function. The immunomodulatory function of microbiota is the most important aspect of its interaction with a macroorganism, since it has a multifaceted effect on the health of the intestine and the whole organism [2]. It allows us to induce protective reactions against pathogens. However, if the composition and functions of the microbiome are disturbed, prerequisites for diseases arise. It is impossible to name a disease that would not be accompanied by microecological disorders of the

gastrointestinal tract requiring correction [3].

Diseases of civilization

The influence of a number of negative factors entails a shift in the species diversity of the microbiota, which, in turn, leads to a significant change in its functional activity, up to the development of irreversible damage to homeostasis and the death of the host organism. This is especially pronounced in high-income countries with “western” diet, which may explain the sharp increase in autoimmune and inflammatory diseases in these regions. The decrease in the diversity of intestinal microorganisms in the population of countries with a higher standard of living is mainly associated with differences in diet, lifestyle and health care, which significantly less affect the rural residents. The progressive loss of intestinal microbiota diversity in the population of Western populations is explained by a high dietary fat and simple carbohydrate content, as well as insufficient use of available carbohydrate components contained in fiber, which leads to a decrease in the number of bacteria synthesizing short-chain fatty acids that weaken inflammatory processes [4]. Currently, the prevalence of obesity, which is one of the five main risk factors for death, has increased to a pandemic scale. Modifications of behavior and nutrition aimed at weight loss are effective only in the short term [5]. New dietary strategies aimed at intestinal microbiota are needed. Various aspects of the interactions between representatives of the intestinal microbiota and the host organism are being studied. These researches give an idea of the role of microbial unique metabolites in protecting the macroorganism from pathogen penetration, regulating various physiological host functions, including metabolism, development and homeostasis of the immune and nervous systems, or, conversely, contributing to the onset and progression of a wide range of diseases, such as inflammatory bowel disease, cardiovascular disease, multisystem autoimmune disorder, obesity, colorectal cancer, and neuropsychiatric disorders [6]. It is suggested that even the elimination of permanent partners, such as helminths, leads to a decrease in the diversity and stability of microbiota necessary to establish balanced immune responses [7].

In recent years, a correlation has been demonstrated between the composition and function of intestinal microbiota and atherosclerosis [8], metabolic diseases [9], allergies [10], asthma [11], gastrointestinal diseases including colon cancer [12, 13]. It has become recognized that the cause of the most chronic diseases, such as osteoporosis [14], obesity [15], cardiovascular [16] and neurological diseases [17], and diabetes mellitus [18], lies in chronic inflammation.

A clear correlation was found between the risk of a colorectal cancer and the consumption of certain types of food, such as red meat and some other foods [19] that contribute to dysbiosis [20], while a low-fat diet leads to an increase fecal bifidobacteria abundance [21].

The main difference between colorectal cancer patients and healthy people is the high concentration of pathogenic bacteria in the colon, including *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli* and *Fusobacterium nucleatum* [22].

Intestinal bacteria produce compounds similar to human hormones, such as serotonin, testosterone, norepinephrine, dopamine, histamine. Getting into the bloodstream, they affect the brain, forming taste preferences, habits, and even behavior, modifying the activity and function of the autonomic nervous system and neurochemistry [17], participate in the pathophysiology of numerous mental and neurological diseases [23] including schizophrenia [24] and Alzheimer's disease [25].

Intestinal microbiota and respiratory infections

In addition to the concepts of gut-brain axis and gut-heart axis, which imply a close relationship between these organs and systems of the human body that is mediated by the intestinal microbiota, the concept of the gut-lung axis has recently been introduced, implying the interdependence between intestinal microbiota and respiratory function [26]. Respiratory infections have been shown to be associated with changes in the composition of the intestinal microbiota [27].

Normally, the microbiota of the lungs is formed by continuous waves of invasion and expulsion of microorganisms during respiration. The dominance of certain types of bacteria, leading to a decrease in the species diversity of microbiota, is associated with the progression of cystic fibrosis and/or infectious diseases [28]. In lung disease, the balance between immigration and elimination is disrupted, leading to a predominance of bacteria that demonstrate competitive advantages [29].

Modulation of the composition of mice intestinal microbiota regulates the immune response of respiratory tract and changes the susceptibility to pulmonary influenza infections [30]. The mice fed a high fiber diet with high levels of short chain fatty acids in the blood were protected from asthma [31]. On the other hand, mice, deficient in the intestines of the bacteria producing short chain fatty acids, were susceptible to more severe pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* [32]. It is demonstrated that consumption of probiotics can significantly reduce the incidence of upper respiratory infection and flu-like symptoms [33].

The older people were shown to have a less diverse intestinal microbiota and a reduced number of beneficial microorganisms, such as bifidobacteria [34] and, accordingly, weakened lung immunity [35]. It is known that pneumonia - one of the most serious clinical manifestations of Covid-19 – seriously affects mainly the elderly people. A large number of deaths of elderly patients once again emphasize the role of intestinal microbiota in this disease.

Thus, the intestinal and lung ecosystems (consisting of microorganisms and host cells) clearly connect nutrition, respiratory and digestive health, and most importantly, the immune defense, through a complex system of mutual communication. The local and long-term effects of bacterial communities are likely to be decisive in many respiratory diseases caused by viruses, allergens, or genetic deficiencies [36].

Prospects for solving the problem

Modification of microbiota and production of short-chain fatty acids

Despite successes in the field of microbiota research, the possibility of using it as a diagnostic tool is still in its infancy [37]. However, data showing the crucial importance of the metabolites of some representatives of the intestinal microbiota for influencing inflammatory processes are not in doubt.

One of the potential approaches to achieving a healthy microbiota is the direct administration of beneficial bacteria, i.e. probiotics, whose beneficial effect is associated not only with improving the intestinal microbial balance [38, 39], but also with modulating the immune functions of the host organism. These are usually bacteria with anti-inflammatory and/or beneficial metabolic properties, such as the ability to form short-chain fatty acids SCFA [40]. SCFA (90-95% consist of acetic, propionic, and butyric acids) - the final products of the fermentation of dietary fiber by anaerobic intestinal microbiota. They have a multiple beneficial effect on the energy metabolism of mammals [41, 42]. The mechanisms underlying these effects are the subject of intensive research and encompass the complex interaction between diet, intestinal microbiota and the body's energy metabolism. The function of suppressing inflammatory reactions and the appearance of cancer is performed mainly by acetate, propionate and butyrate [43]. The review by Den Besten et al. [44] summarizes data on their role in the energy metabolism of the host.

Acetate and propionate are the most potent activators of SCFA receptors, so they must be constantly maintained at a high level in the gut [45]. The most abundant among all intestinal SCFAs is acetic acid, which is produced by *Bifidobacteria*, *Lactobacillus*, *Akkermansia muciniphila*, *Prevotella* spp., and *Ruminococcus* spp. [46]. In addition, acetate promotes anti-lipolytic activity. A high-fiber diet (with high acetate production) suppresses allergic airway disease by enhancing regulatory T cells [47]. A high-fiber diet and subsequent propionate production may also protect against airway allergy by inducing hematopoiesis of dendritic cells that colonize the lungs [31].

When fermentable fibers are deficient, microbes switch to energetically less favorable

sources for growth, such as amino acids from dietary or endogenous proteins or dietary fats, resulting in reduced enzymatic activity of the microbiota and SCFAs as secondary end products [45].

The main fermentation product of lactic acid bacteria, lactic acid, is not a short-chain fatty acid, but it also has a significant effect on the metabolism of the host organism [45]. In addition to lactic acid bacteria, promising probiotics include intestinal bacteria such as *Akkermansia muciniphila* associated with the increased expression of genes for the innate and adaptive immune response [48].

Probiotics can improve clinical symptoms, histological indicators and mucus production in gastrointestinal tract and reduce the expression of pro-inflammatory cytokines. The application of probiotics has led to the development of the concept of functional nutrition.

Over the past decade, the interaction between human health and the microbiome has become a subject of growing interest [49] with particular emphasis on identifying the effects of diets on microbiota [50]. The review by Singhvi et al. [51] describes the therapeutic achievements obtained by studying the effects of pre- and probiotics for restoration of microbial intestinal homeostasis. However, an unexpectedly complex involvement of the intestinal genome in the potential of human health was noted. Some results suggest that particular care should be taken when administering probiotics at the stages of relapse of inflammatory bowel disease [52]. It must also be taken into account that probiotic effects are strain-specific and they do not act through the same mechanisms [53].

In both North American and European guidelines, fecal microbiota transplantation is recognized as the most effective for the treatment of diseases associated with gastrointestinal microbial dysbiosis, including inflammatory bowel diseases, metabolic disorders, neuropsychiatric conditions or the destruction of multiresistant bacteria. However, there is still no consensus on important methodological aspects of this procedure, and evidence-based recommendations, with the exception of clinical studies, are still absent [54].

Microbiota transfer therapy of autistic children has shown long-term safety and effectiveness, since positive results persisted for two years of follow-up, however, a double blind, placebo-controlled study is needed in the future [55].

Impact of dietary components

One of the main types of macronutrients, which is considered important for metabolic health in general, is fiber. Complex carbohydrates, reaching the colon and fermented by intestinal bacteria, are their main source of nutrition and have a great influence on the overall level of bacteria, composition and its functional activity [56].

As shown in mice, the deficiency of fiber reduces microbiota density, slows down the proliferation of enterocytes, worsens mucus, and alters the composition of the microbiota [57]. Another highly fermentable polysaccharide, inulin, can also increase *Akkermansia muciniphila* levels in both mice and humans, which prevents the development of type 2 diabetes because it helps restore mucus strength and protects against inflammation [58].

Prebiotic compounds such as inulin, polydextrose, and corn fiber have been shown to improve immunity, variety of intestinal microbiota (increases the number of bifidobacteria), digestion, etc., especially in the elderly [59]. A fiber-rich diet has been shown to change not only the intestinal microbiota, but also the lungs microbiota, modulating the immunity [31], which is especially important to take into account at present in the case of the coronavirus pandemic.

It has been established that a diet rich in polyphenols protects a person from chronic pathologies by modulating numerous physiological processes, such as cells redox potential, enzymatic activity, proliferation and signaling pathways [60-62].

The use of probiotics and prebiotics, including polyphenols, with food has a positive effect on the composition of the intestinal microbiota [63]. Thus, curcumin and its metabolites contribute to the restoration of the intestinal microbiome. At the same time, it, like other polyphenols, is susceptible to bacterial enzymatic modifications with the formation of pharmacologically more active metabolites than the original curcumin [64].

Chinese herbal medicines [65] used in the treatment of type 2 diabetes also have a positive effect on the intestinal microbiota, which is explained by the enrichment of the microbiota with *Blautia* and *Faecalibacterium* species. Certain plant extracts (including polyphenol-rich cranberry extract, water-ethanol extract of green microalgae, green tea and ginger), which have a positive effect on microbiota, are used to treat diabetes because they increase the number of *Akkermansia* and other beneficial microflora [66].

Extracts of cinnamon bark and grape bagasse cause a decrease in the content of *Peptococcus*, *Desulfovibrio*, and *Lactococcus* and an increase in the content of *Allobaculum* and *Roseburia* [67], which helps to reduce fat mass, reduce inflammation of adipose tissue and improve glucose tolerance. In general, changes in the gut microbiota in response to the administration of plant extracts include an increase in microbial diversity, a decrease in the *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio and an increase in the abundance of anti-inflammatory bacteria (*Bidobacterium*, *Lactobacillus*, *Akkermansia* and *Faecalibacterium*), as well as a decrease in the number of pathogenic bacteria (*E. coli* and *Enterococcus*), which can reduce inflammation and improve glycemic control.

Improving the intestinal microbiota profile through individual nutrition and nutritional supplements that improve immunity may be one of the preventive methods by which the effects of coronavirus can be minimized in the elderly and immunocompromised patients. It is proposed that additional trials be initiated to produce the combined effects of personalized functional foods, including prebiotics/probiotics, along with modern treatments [68].

Conclusion

Thus, an integrated view of the human gut microbiome and its relationship with human health opens up broad avenues for achieving the goals of medicine focused on solving the problem of increasing human immunity.

At present, when humanity has turned out to be defenseless against new infections, for the treatment of which there are no effective methods of treatment, there remains hope for the possibility of strengthening the nonspecific resistance of the body, due to its natural defenses, namely, immunity, ensured by optimal symbiotic coexistence with the microorganisms inhabiting it.

Expanding the range of naturally fermented foods containing various groups of microorganisms and a variety of foods rich in prebiotics will help increase the body's defenses. Along with traditional fermented milk products and fermented vegetables made using lactic acid bacteria, it is necessary to introduce other groups of microorganisms into the production starter cultures, in particular, acetic acid bacteria that produce the main SCFA - acetic acid, which will help normalize the functions of the gastrointestinal tract, stimulate indigenous microflora and increase the protective forces of the human body [69].

Funding

The work was supported by the Committee of Science of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan (grant no. AP09258699).

References:

- 1 Santos-Marcos J.A., Perez-Jimenez F., Camargo A. (2019). The role of diet and intestinal microbiota in the development of metabolic syndrome. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 70, 1-27. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2019.03.017
- 2 Al Nabhani Z., Eberl G. (2020). Imprinting of the immune system by the microbiota early in life. *Mucosal Immunol.*, 13, 2, 183-189. DOI: 10.1038/s41385-020-0257-y
- 3 Dickson R.P. (2016). The microbiome and critical illness. *Lancet Respir. Med.*, 4, 1, 59-72. DOI: 10.1016/S 2213-2600(15000427-0
- 4 Sonnenburg E.D., Smits S.A., Tikhonov M., Higginbottom S.K., Wingreen N.S., Sonnenburg J.L. (2016). Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*, 529, 212-215. DOI: 10.1038/nature16504

- 5 Van Hul. M, Cani P.D. (2019). Targeting carbohydrates and polyphenols for a healthy microbiome and healthy weight. *CurrNutr Rep.*, 8, 4, 307-316. DOI:10.1007/s13668-019-00281-5
- 6 Kho Z.Y., Lal S.K. (2018). The human gut microbiome – a potential controller of wellness and disease. *Front. Microbiol.*, 9, 1835. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01835
- 7 Belkaid Y., Hand T. (2014). Role of the microbiota in Immunity and inflammation. *Cell*, 157(1), 121–141. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011
- 8 Tang W.H.W., Wang Z., Levison, B.S. Koeth R.A., Britt E.B., Fu X., Wu Y., Hazen S.L. (2013). Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*, 368(17), 1575–1584. DOI: 10.1056/NEJMoa1109400.
- 9 Pedersen H.K., Gudmundsdottir V., Nielsen H.B., et al. (2016) Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature*, 535, 376–381. DOI: 10.1038/nature18646
- 10 Lee K.H., Song Y., Wu W., Yu K., Zhang G. (2020). The gut microbiota, environmental factors, and links to the development of food allergy. *Clin Mol Allergy*, 18, 5. DOI: 10.1186/s12948-020-00120-x.
- 11 García-Rivero J.L. (2020). The microbiome and asthma. *Arch Bronconeumol.* 56(1), 1-2. DOI: 10.1016/j.arbres.2019.01.016.
- 12 Ai D., Pan H., Li X., Gao Y., Liu G., Xia L.C. (2019). Identifying gut microbiota associated with colorectal cancer using a zero-inflated lognormal model. *Front. Microbiol.*, 10, 826. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00826.
- 13 Kong F., Cai Y. (2019). Study insights into gastrointestinal cancer through the gut microbiota. *BioMed Research International*. 2019, 3, 8721503. DOI: 10.1155/2019/8721503.
- 14 Locantore P., Del Gatto V., Gelli S., Paragliola R.M., Pontecorvi A. (2020). The interplay between immune system and microbiota in osteoporosis. *Mediators of Inflammation*, 2020, Article ID 3686749. DOI: 10.1155/2020/3686749
- 15 Cao S.-Y., Zhao C.-N., Xu X.-Y., Tang G.-Y., Corke H., Gan R.-Y., Li H.-B. (2019). Dietary plants, gut microbiota and obesity: Effects and mechanisms. *Trends Food Sci. Technol.*, 92, 194–204. DOI: 10.1016/j.tifs.2019.08.004.
- 16 Kasselmann L.J., Vernice N.A., DeLeon J., Reiss A.B. (2018). The gut microbiome and elevated cardiovascular risk in obesity and autoimmunity. *Atherosclerosis*, 271, 203-213. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.036.
- 17 Hyland N., Cryan J.F. (2016). Microbe-host interactions: influence of the gut microbiota on the enteric nervous system. *Dev Biol.*, 417, 2, 182-187. DOI: 10.1016/j.ydbio.2016.06.027.
- 18 Han H., Li Y.Y., Fang J., Liu G., Yin J., Li T.J., Yin Y.L. (2018). Gut microbiota and type 1 diabetes. *Int. J. Mol. Sci.*, 19, 995. DOI: 10.3390/ijms19040995.
- 19 Song M., Garrett W.S., Chan A.T. (2015). Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology*, 148, 6, 1244–1260. e16. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.12.035
- 20 Shanahan F. The colonic microbiota in health and disease. (2013). *Current Opinion in Gastroenterology*, 29, 1, 49–54. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32835a3493
- 21 David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E., Ling A.V., Devlin A.S., Varma Y., Fischbach M.A., Biddinger S.B., Dutton R.J., Turnbaugh P.J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 505, 7484, 559-563. DOI: 10.1038/nature12820.
- 22 Park C.H., Eun C.S., Han D.S. (2018). Intestinal microbiota, chronic inflammation, and colorectal cancer. *Intestinal Research*, 16, 3, 338–345. DOI: 10.5217/ir.2018.16.3.338
- 23 Liang S., Wu X., Jin F. (2018). Gut-brain psychology: rethinking psychology from the microbiota–gut–brain axis. *Front. Integr. Neurosci.*, 12, 33. DOI: 10.3389/fnint.2018.00033
- 24 Kelly J.R., Minuto C., Cryan J.F., Clarke G., Dinan T.G. (2021). The role of the gut microbiome in the development of schizophrenia. *Schizophrenia Research.*, 234, 4-23. DOI: 10.1016/j.schres.2020.02.010
- 25 Cryan J.F., O'Riordan K.J., Cowan C.S.M. et al. (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.*, 99, 4, 1877-2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018
- 26 Dumas A, Bernard L., Poquet Y., Lugo-Villarino G., Neurolles O. (2018). The role of the lung microbiota and the gut–lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell. Microbiol.*, 20, 12, e12966. DOI: 10.1111/cmi.12966
- 27 Groves H.T., Higham S.L., Moffatt M.F., Cox M.J., Tregoning J.S. (2020). Respiratory viral infection alters the gut microbiota by inducing inappetence. *mBio*, 11, 1, e03236-19.

DOI: 10.1128/mBio.03236-19

28 Zemanick E. T., Wagner B. D., Robertson C. E. et al. (2017). Airway microbiota across age and disease spectrum in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.*, 50, 1700832. DOI: 10.1183/13993003.00832-2017

29 Dickson R.P., Huffnagle G. B. (2015). The lung microbiome: new principles for respiratory bacteriology in health and disease. *PLoS Pathog.*, 11, e1004923. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004923

30 Rosshart S. P., Vassallo B.G., Angeletti D., Hutchinson D.S., Morgan A P., Takeda K., Hickman H.D., McCulloch J.A., Badger J.H., Ajami N.J., Trinchieri G., De Villena F.P.M., Yewdell J.W., Rehmann B. (2017). Wild mouse gut microbiota promotes host fitness and improves disease resistance. *Cell*, 171, 1015–1028.e13. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.016

31 Trompette A., Gollwitzer E.S., Yadava K., Sichelstiel A.K., Sprenger N., Ngom-Bru C., Blanchard C., Junt T., Nicod L.P., Harris N.L., Marsland B.J. (2014). Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat. Med.*, 20, 2, 159–166. DOI: 10.1038/nm.3444

32 Gauguet S., D'Ortona S., Ahnger-Pier K., Duan B., Surana N. K., Lu R., Cywes-Bentley C., Gadjeva M., Shan Q., Priebe G.P., Pier G.B. (2015). Intestinal microbiota of mice influences resistance to *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Infect. Immun.*, 83, 4003–4014. DOI: 10.1128/IAI.00037-15

33 Zhang H., Yeh C., Jin Z., Ding L., Liu B.Y., Zhang L., Dannelly H.K. (2018). Prospective study of probiotic supplementation results in immune stimulation and improvement of upper respiratory infection rate. *Synth Syst Biotechnol*, 3, 2, 113-120. DOI: 10.1016/j.synbio.2018.03.001

34 Nagpal R., Mainali R., Ahmadi S., Wang S., Singh R., Kavanagh K., Kitzman D.W., Kushugulova A., Marotta F., Yadav H. (2018). Gut microbiome and aging: physiological and mechanistic insights. *Nutr Healthy Aging*, 4, 4, 267-285. DOI: 10.3233/NHA-170030.

35 Lake M.A. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. (2020). *Clin Med (Lond)*, 2, 124-127. DOI: 10.7861/clinmed.2019-coron.

36 Mathieu E., Escobano-Vazquez U., Descamps D., Cherbuy C., Langella P., Riffault S., Remot A., Thomas M. (2018). Paradigms of lung microbiota functions in health and disease, particularly, in asthma. *Front Physiol.*, 9, 1168. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01168>

37 Montalban-Arques A., Scharl M. (2019). Intestinal microbiota and colorectal carcinoma: implications for pathogenesis, diagnosis, and therapy. *EBioMedicine*, 48, 648-655. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.09.050.

38 Aitzhanova A.A., Alybayeva A.Zh., Amangeldy A.A., Ermekbay Zh.N., Elubaeva A.E. Bakterii kak producenty antibiotikov. *Microbiology and Virology*. 2020. №3. S. 4-19. https://imv-kaz.kz/f/mzhv_30_2020_3.pdf

39 Alybayeva A.Zh., Saubenova M.G., Oleinikova E.A., Chizhayeva A.V., Aitzhanova A.A., Amangeldy A.A., Potoroko I.Yu. Molochnokislye bakterii protiv antibiotikorezistentnyh patogenov. *Microbiology and Virology*. 2021. №1-2 (32-33). S. 4-19. <https://imv-journal.kz/index.php/mav/article/view/2>

40 Shen T.D. (2017). Diet and gut microbiota in health and disease. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*, 88, 117-126. DOI: 10.1159/000455220.

41 Bugaut M. (1987). Occurrence, absorption and metabolism of short chain fatty acids in the digestive tract of mammals. *Comp Biochem Physiol B.*, 86, 439–472.

42 Rios-Covián D., Ruas-Madiedo P., Margolles A., Gueimonde M., de los Reyes-Gavilán C. G., Salazar N. (2016). Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 7, Issue FEB). Frontiers Media S.A. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00185

43 Ratajczak W., Rył A., Mizerski A., Walczakiewicz K., Sipak O., Laszczyńska M. (2019). Immunomodulatory potential of gut microbiome-derived short-chain fatty acids (SCFAs). *Acta Biochim Pol.*, 66, 1, 1-12. DOI: 10.18388/abp.2018_2648.

44 Den Besten G., van Eunen K., Groen A.K., Venema K., Reijngoud D., Bakker B.M. (2013). The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res.*, 54, 9, 2325-2340. DOI: 10.1194/jlr.R036012.

45 Koh A., de Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., & Bäckhed F. (2016). From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*, 165, 6, 1332–1345. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041

46 Feng W., Ao H., Peng C. (2018). Gut microbiota, short-chain fatty acids, and herbal medicines. *Frontiers in Pharmacology*. Vol. 9, Issue NOV. Frontiers Media S.A. DOI: 10.3389/fphar.2018.01354

47 Thorburn A.N., McKenzie C.I., Shen S., Stanley D., Macia L., Mason L.J., Roberts L.K., Wong

C.H.Y., Shim R., Robert R., et al. (2015). Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites. *Nat. Commun.* 6, 7320.

48 Giri S., Mangalam A. (2019). The gut microbiome and metabolome in multiple sclerosis. In J. Faintuch, S. Faintuch (Eds.), *The gut microbiome and metabolome in multiple sclerosis microbiome and metabolome in diagnosis, therapy, and other strategic applications*. London: Academic Press, 2019, 333-340.

49 Gupta A., Saha S., Khanna S. (2020). Therapies to modulate gut microbiota: Past, present and future. *World J Gastroenterol.*, 26, 8, 777-788. DOI:10.3748/wjg.v26.i8.777.

50 Milani C., Ferrario C., Turroni F., Duranti S., Mangifesta M., van Sinderen D., Ventura M. (2016). The human gut microbiota and its interactive connections to diet. *J Hum Nutr Diet.* 29, 5, 539-546. DOI: 10.1111/jhn.12371.

51 Singhvi N., Gupta V., Gaur M., Sharma V., Puri A., Singh Y., Dubey G.P., Lal R. (2020). Interplay of human gut microbiome in health and wellness. *Indian Journal of Microbiology*, 60, 26–36. DOI: 10.1007/s12088-019-00825-x

52 Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Vilchez-Padial L.M., Gil A. (2017). Evidence of the anti-inflammatory effects of probiotics and synbiotics in intestinal chronic diseases. *Nutrients*, 9, 6, 555. DOI: 10.3390/nu9060555.

53 Gogineni, V.K., Morrow, L.E., Malesker, M.A. (2013). Probiotics: mechanisms of action and clinical applications. *J Prob Health.*, 1:101. DOI: 10.4172/2329-8901.1000101

54 Reygnier J., Kapel N. Current status of fecal microbiota transplantation. 2019. in *microbiome and metabolome in diagnosis, therapy, and other strategic applications*, In J. Faintuch, S. Faintuch (Eds.), *The gut microbiome and metabolome in multiple sclerosis microbiome and metabolome in diagnosis, therapy, and other strategic applications*. London: Academic Press, 155-165.

55 Kang D.W., Adams J.B., Coleman D.M., Pollard E.L., Maldonado J., McDonough-Means S., Caporaso J.G., Krajmalnik-Brown R. (2019). Long-term benefit of microbiota transfer therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci Rep.*, 9, 1, 5821. DOI: 10.1038/s41598-019-42183-0

56 Makki K., Deehan E.C., Walter J., Backhed F. (2018). The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease. *Cell Host Microbe*, 23, 6, 705–715. DOI:10.1016/j.chom.2018.05.012.

57 Zou J., Chassaing B., Singh V., Pellizzon M., Ricci M., Fythe M.D., Kumar M.V., Gewirtz A.T. (2018). Fiber-mediated nourishment of gut microbiota protects against diet-induced obesity by restoring IL-22-mediated colonic health. *Cell Host Microbe*, 23, 1, 41-53. e4. DOI:10.1016/j.chom.2017.11.003

58 Cani P.D., De Vos W.M. (2017). Next-generation beneficial microbes: the case of *Akkermansia muciniphila*. *Front Microbiol.*, 8, 1765. DOI:10.3389/fmicb.2017.01765.

59 Bouhnik Y., Achour L., Paineau D., Riottot M., Attar A., Bornet F. (2007). Four-week short chain fructo-oligosaccharides ingestion leads to increasing fecal bifidobacteria and cholesterol excretion in healthy elderly volunteers. *Nutr J.*, 6, 42. DOI:10.1186/1475-2891-6-42.

60 Crasci L., Lauro M.R., Puglisi G., Panico A. (2018). Natural antioxidant polyphenols on inflammation management: Anti-glycation activity vs. metalloproteinases inhibition. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 58, 893–904. DOI: 10.1080/10408398.2016.1229657.

61 Kinger M., Kumar S., Kumar V. (2018). Some important dietary polyphenolic compounds: An anti-inflammatory and immunoregulatory perspective. *Med. Chem.*, 18, 1270-1282. DOI: 10.2174/1389557517666170208143410.

62 Singh A.K., Cabral C., Kumar R., Ganguly R., Rana H.K., Gupta A., Lauro M.R., Carbone C., Reis F., Pandey A.K. (2019). Beneficial effects of dietary polyphenols on gut microbiota and strategies to improve delivery efficiency. *Nutrients*, 11, 9, 2216. DOI:10.3390/nu11092216

63 Neri-Numa I.A., Pastore G.M. (2020). Novel insights into prebiotic properties on human health: A review. *Food Research International*, 131, 108973. DOI: 10.1016/j.foodres.2019.108973

64 Di Meo F., Margarucci S., Galderisi U., Crispi S., Peluso G. (2019). Curcumin, gut microbiota, and neuroprotection. *Nutrients*, 11, 10, 2426. DOI: 10.3390/nu11102426

65 Zhang B., Yue R., Chen Y., Yang M., Huang X., Shui J., Peng Y., Chin J. (2019). Gut microbiota, a potential new target for chinese herbal medicines in treating diabetes mellitus. *Evid Based Complement Alternat Med.*, 2019, 2634898. DOI: 10.1155/2019/2634898

66 Xia T., Yao J., Zhang J., Duan W., Zhang B., Xie X., Xia M., Song J., Zheng Y., Wang M. (2018). Evaluation of nutritional compositions, bioactive compounds, and antioxidant activities of Shanxi aged vinegars during the aging process. *J Food Sci.*, 83, 10, 2638-2644. DOI: 10.1111/1750-3841.14356.

67 Van Hul M., Geurts L., Plovier H., Druart C., Everard A., Ståhlman M., Rhimi M., Chira K., Teissedre P.L., Delzenne N.M., Maguin E., Guilbot A., Brochot A., Gérard P., Bäckhed F., Cani P.D. (2018). Reduced obesity, diabetes, and steatosis upon cinnamon and grape pomace are associated with changes in gut microbiota and markers of gut barrier. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 314, 4, E334-E52. DOI: 10.1152/ajpendo.00107.2017.

68 Dhar D, Mohanty A. (2020). Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Res.*, 285, 198018. DOI:10.1016/j.virusres.2020.198018

69 Buharin O.V., Andriushchenko S.V., Perunova N.B., Ivanova E.V. Mechanism persistency indigenous bifidobacteria under the action of acetate in the human gut biotope. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2021, 98(3), 276-282.