

Сравнительное исследование микробиоты кожи и дыхательных путей на приграничных территориях двух государств — Финляндии и России

О.А. Маркелова¹, Н.Н. Везикова¹, Э.К. Зильбер²

¹Петрозаводский государственный университет

²Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

A comparative study of the microbiota of the skin and respiratory tract in the border areas of two states — Finland and Russian Federation

O. Markelova¹, N. Vezikova¹, E. Zilber²

¹Petrozavodsk State University, Medical Institute

²St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2019 г.

Резюме

Развитие аллергических заболеваний (АЗ) связано со многими факторами. Актуальной является теория биодиверсификации, которая рассматривает влияние измененной окружающей среды на микробиоту человека, приводящее к нарушению иммунологических механизмов и развитию заболеваний. Важность влияния «естественной» окружающей среды давно известна, что подтверждается ростом АЗ у городского населения [1, 2]. Проблема биоразнообразия и развитие АЗ длительно изучаются совместно Петрозаводским государственным университетом (Республика Карелия) и Хельсинкским университетом (Финляндия) [3]. Проводится изучение распространенности АЗ и атопии, их тенденции, поиск ведущих факторов среди генетически сходных популяций, проживающих в идентичных климатогеографических регионах — финской и российской Карелии (приграничные территории), но различающихся по социально-экономическим факторам [4–6]. В 2010–2012 гг. выполнен рассмотренный в данной статье этап исследования — КАРААЛЛЕРГИЯ-2012. С помощью многофакторных методов ДНК исследован состав микробиоты кожи и

респираторного тракта (носовая полость) у здоровых подростков в возрасте 14–20 лет: 76 финнов и 160 россиян. Получены достоверные различия в составе кожной ($R^2=0,04$; $p=0,0001$) и назальной ($R^2=0,03$; $p=0,0001$) микробиоты. В Финляндии она обогащена *Micrococcus* и *Corynebacterium*, в России — *Acinetobacter*, *Aerococcus* и *Jeotgalicoccus*. В России содержание *Acinetobacter* OTU-72 на коже больше в 3 раза ($p<0,001$), на слизистой оболочке носа — в 4 раза ($p=0,002$). Грибковая микробиота тоже различалась ($R^2=0,02$; $p=0,001$). У россиян она более разнообразна ($p=0,003$), характерны грибы родов *Aspergillus* и *Phoma*. Полученные результаты определенно показывают влияние окружающей среды на состав кожной и респираторной микробиоты. Обилие *Acinetobacter* у россиян, связанного с экспрессией противовоспалительного цитокина IL-10, возможно объясняет меньшую распространенность АЗ на территории России в сравнении с приграничной территорией Финляндии.

Ключевые слова: теория биодиверсификации, кожная микробиота, микробиота слизистой оболочки носовой полости, распространенность аллергических заболеваний, приграничные территории

Summary

The development of allergic diseases (AZ) is associated with many factors. The biodiversity theory, which considers the effect of a modified environment on the human microbiota, leading to disruption of immunological mechanisms and the development of diseases, is relevant. The importance of the influence of the "natural" environment has long been known, as evidenced by the growth of AZ in the urban population [1, 2]. The problem of biodiversity and the development of AZ is studied for a long time together with Petrozavodsk State University, the Republic of Karelia and the University of Helsinki, Finland [3]. The study of the prevalence of AZ and atopy, their trends, the search for the leading factors among genetically similar populations living in identical climate and geographically regions — Finnish and Russian Karelia (border areas), but differing in socio-economic factors [4–6]. In 2010/2012, this stage of the research was completed — KARAALERGIA-2012. The composition of the microbiota of the skin and respiratory tract (nasal cavity) was studied in healthy children aged 14–20 years:

76 Finns and 160 Russians using multifactorial DNA methods. Significant differences were obtained in the composition of the skin ($R^2=0.04$, $p=0.001$) and nasal ($R^2=0.03$, $p=0.0001$) microbiota. In Finland, it is enriched with *Micrococcus* and *Corynebacterium*, in Russia — *Acinetobacter*, *Aerococcus* and *Jeotgalicoccus*. *Acinetobacter* OTU-72 is abundant in Russia on the skin 3 times ($p<0.001$) and on the nasal mucosa 4 times higher ($p=0.002$). The fungal microbiota was also different ($R^2=0.02$, $p=0.001$). Among Russians, it is more diverse ($P = 0.003$); fungi of the genus *Aspergillus* and *Phoma* are characteristic. The results obtained clearly show the influence of the environment on the composition of the skin and respiratory microbiota. The abundance of *Acinetobacter* among Russians associated with the expression of the anti-inflammatory cytokine IL-10 may explain the lower prevalence of AZ in Russia compared to the border area of Finland.

Keywords: biodiversity, skin microbiota, microbiota of the nasal mucosa, the prevalence of allergic diseases, border areas.

Введение

Многофакторность аллергических заболеваний привела к разработке основных теорий их возникновения, которыми научный мир пытается объяснить повсеместную распространенность и неуклонный рост аллергопатологии. К ним относят генетическую, гигиеническую теории и одну из последних, наиболее изучаемых и актуальных, теорию биодиверсификации [1]. Теория биодиверсификации рассматривает снижение контакта человека с естественными, натуральными природными факторами, которое приводит к негативному влиянию на комменсальные микроорганизмы и нарушению иммунологической реактивности [2–5]. Развитие урбанизации влечет снижение контакта с растениями и естественной природной средой, а уменьшение взаимодействия микробиоты человека с естественной средой меняет работу иммунной системы в сторону активации аллергических реакций [6].

Микробиота — это совокупность микроорганизмов, занимающих определенную экологическую нишу с определенными специфическими функциями и чертами. Коллективный геном микроорганизмов одной экологической ниши называется микробиомом.

Микробиота растений, животных, человека влияет на развитие и функционирование практически всех систем органов, способствует адаптации и эволюции, защищает от патогенных микроорганизмов и токсинов [8]. На состав микробиоты влияют генетические факторы, образ жизни, факторы окружающей среды, включая диету, прием антибактериальных препара-

тов и других лекарственных средств. Через модуляцию физиологических систем микробиота оказывает значительное влияние на состояние здоровья. Она принимает участие в развитии и регуляции иммунной системы, метаболических и эндокринных процессах, функционировании мозга и эпигенетической модификации генома. Микробиота родителей транскгенным путем может воздействовать на состояние здоровья потомства [7].

Нарушения кишечной микробиоты (дисбиоз) связаны с хроническими неинфекционными заболеваниями, включая аллергические заболевания [9, 10], аутоиммунными заболеваниями [11], желудочно-кишечными заболеваниями [12, 13], ожирением, сахарным диабетом [14, 15], тревогой, стрессом, депрессией [16] и аутизмом [17].

Исследования в этой области были сосредоточены главным образом на изучении кишечной микробиоты, которая рассматривается как парадигма для изучения микробиоты других локализаций, таких как кожа, дыхательные пути [18]. Известно, что хроническое или острое воспаление патогенетически связано с нарушениями в микробиоте. При бронхиальной астме меняется микробиота респираторного тракта [19].

Микробиота разных локализаций различается по совокупным свойствам микроорганизмов, их обилию и разнообразию [20]. Патологической можно назвать микробиоту при сравнении со средней, «нормальной» для данной популяции.

Точные механизмы, с помощью которых «полезная» кишечная микробиота предотвращает развитие

неинфекционных заболеваний, еще не изучены, но выяснены их некоторые важные аспекты. Метаболиты и структурные компоненты здоровой микробиоты ведут себя как биологически активные молекулы, участвуя в физиологических реакциях организма-хозяина [19, 21, 22], регулируя развитие органов (включая мозг), метаболизм [23]. Они состоят из короткоцепочечных жирных кислот (SCFA) и метаболитов тирозина или триптофана, которые играют важную роль в качестве модуляторов как иммунной, так и нейроэндокринной системы. Эти молекулы усиливают регуляцию T-reg лимфоцитов, подавляют выработку провоспалительных цитокинов и индуцируют гормональную секрецию серотонина, окситоцина, производных индола, оказывая противовоспалительное действие [24, 25]. В целом эти микробные продукты активируют взаимосвязанные пути иммунной, эндокринной и центральной нервной системы, которые противодействуют неинфекционным заболеваниям, включая аллергическую патологию.

Поддержание неповрежденной кишечной барьерной функции играет важную роль для снижения риска развития заболевания. Повышение кишечной проницаемости облегчает перемещение иммуногенных компонентов за пределы кишечника и запускает развитие системного воспаления [26]. Подобные процессы также наблюдаются в респираторном тракте. Бактерии и их компоненты, выдыхаемые и вдыхаемые верхними отделами дыхательного тракта, оказывают сходное с живыми кишечными микроорганизмами противовоспалительное действие [22]. Липополисахариды (LPS) мембраны грамотрицательных бактерий оказывают противовоспалительное действие на респираторный эпителий, снижая выработку воспалительных цитокинов, участвующих в развитии аллергических реакций. Это происходит после повторного воздействия низких доз через механизмы «толерантности к эндотоксинам». Но молекулярная структура LPS варьирует между бактериальными штаммами и по-разному модифицирует иммуномодулирующий эффект. Это одно из объяснений разной частоты аутоиммунных заболеваний и аллергических заболеваний в разных странах [27]. Другие бактериальные компоненты/метаболиты модулируют иммунную систему через арилгидрокарбонный рецептор, респираторные нейроэндокринные клетки [28], Toll-подобные рецепторы и другие клеточные сенсорные системы.

Развитие АЗ тесно связано не только с генетической предрасположенностью, образом жизни, влиянием факторов окружающей среды, таких как питание, вредные факторы, курение, стрессы и др. Большую роль играет биологическое разнообразие окружающей среды.

Для изучения распространенности АЗ, временных тенденций, выяснения ведущих причинных факторов в течение многих лет проводится изучение АЗ в двух выборках — среди россиян и финнов, которые имеют сходную родословную, проживают в идентичной климатогеографической зоне, но разделены государственной границей и таким образом подвержены влияниям разных социоэкономических факторов [29].

При оценке растительного покрова и его влияния на АЗ выявлено, что здоровые финны, проживающие в среде с большим разнообразием зеленых насаждений, количеством видов цветковых растений придомовой территории, имели большее биоразнообразие кожной микробиоты в сравнении с «атопиками». Здоровые дети имели четкую связь между обилием *Acinetobacter* на коже и экспрессией противовоспалительного цитокина IL-10, в то время как у атопичных детей такой связи не было [4, 19]. Учеными выявлена прямая связь между обилием *Acinetobacter* в микробиоте кожи здоровых подростков и экспрессией IL-10 в мононуклеарах периферической крови [4]. Обилие аллергически протективных *Gammaproteobacteria* на коже в основном связано с экспрессией противовоспалительных генов в человеческих мононуклеарных клетках периферической крови. *Acinetobacter* индуцирует экспрессию генов противовоспалительных факторов, Th1 в дендритных клетках и кератиноцитах *in vitro*. При внутрикожном введении мышам этих бактерий выявлен протективный эффект от атопической сенсibilизации и изменений в легких [19].

Таким образом, обилие и разнообразие микробиоты кожи способствует иммунному гомеостазу и защищает от развития аллергической патологии. Результаты исследований поддерживают общую идею о том, что биологически насыщенная и разнообразная окружающая среда обогащает человеческую синантропную микробиоту и предотвращает развитие неадекватного воспалительного ответа [3].

Теория биодиверсификации на сегодняшний день является приоритетной. Тем не менее рассматривать ее изолированно будет неправильно. Она объясняет основополагающие механизмы развития АЗ, но однозначность этой теории ограничена многообразием взаимно влияющих факторов, которые в своей результирующей приводят к клиническим проявлениям аллергопатологии.

Цель исследования

Оценить и сравнить состав микробиоты кожи и слизистой оболочки полости носа в двух исследуемых группах — финнов и россиян, проживающих на приграничных, одинаковых климатогеографических территориях, имеющих сходную родословную, но различных по социоэкономическому фактору.

Материалы и методы исследования

В исследование случайным образом включены 76 финских участников и 160 россиян. Территории исследования: восточная Финляндия (Северная Карелия) и приграничная территория России, Карелия. Исследование выполнено осенью в 2010 г. в Финляндии и в 2012 г. в России. Включены подростки в возрасте 14–20 лет, заполнившие информированное согласие.

Кожные пробы взяты с внутренней поверхности предплечья и локтевого сгиба, по две пробы с каждой руки в 4 стерильные пробирки эппендорф с резьбовой крышкой (4 пробы на обследуемого). Образцы получали путем небольшого надавливания стерильным нейлоновым тампоном (Coran Diagnostics). Пробы микробиоты дыхательных путей получены со слизистой полости носа стерильным нейлоновым тампоном из передней части правой ноздри. Взятые образцы хранились при температуре -70°C до последующего метагеномного анализа и секвенирования. Состав микробиоты исследован многофакторными методами ДНК.

Подготовка образцов

Выделение общей ДНК выполнено с помощью набора SpinKitforSoil методом FastDNA (MPBiomedicals). ПЦР-амплификация выполнена с термо-циклом PTC-225 (MJResearch). Использован полномеразный регион V1–V3 гена 16S рибосомной ДНК. Участок V1–V3 16S гена рРНК амплифицирован универсальными праймерами рА-AGAGTTTGATCMTGGCTCAG (257) и рD'-GTATTACCGCGGCTGCTG.

Бактериальный ген 16S рРНК (V1–V3) был амплифицирован и секвенирован с применением 454 GSFLXTitanium (RocheDiagnostics). Полученные ПЦР продукты были спарены концами (300 bp +300 bp) и секвенированы на MiSeq с применением v2 химии (IlluminaInc.). Фунгальная область ITS2 была амплифицирована (261) с праймерами fITS 7 и ITS4, содержащими укороченные 5'липкие концы IlluminaTruseq. ПЦР проводили в два этапа с последующим секвенированием с MiSeq.

Секвенирование данных по гену 16s рРНК

Прямой праймер для ПЦР удаляли из cutadaptv. 1.9, тримминг нитей проводили в usearchv.8.0.1623 по команде `-fastq_filter` и опциях `-fastq_minlen 200`, `-fastq_maxns 0`, `-fastq_trunclen 400`. Группирование OTU проводили согласно UPARS Eipeline. Химерные OTU удаляли в UCHIME как реализовано в usearch. Типичные OTU классифицировали и выравнивали в mothurv. 1.36.1 согласно базе данных генов 16S рРНК silva v. 123 <http://www.arb-silva.de/documentation/release-123>).

Данные MiSeq генов 16s рРНК

ПЦР праймеры удаляли в cutadaptv. 1.9, прямые и обратные прочтения совмещали с PEARv.0.9.6. при помощи опции `dfdefault`. Слившиеся прочтения усекали в usearchv.8.0.1623 по команде `-fastq_filter` и опциям `-fastq_maxee1`, `-fastq_minlen 365`, `-fastq_maxns 0`. Группирование OTU проводили согласно системе UPARSE. Химерные OTUs удаляли в UCHIME как реализовано в usearch. Типичные OTU классифицировали и выравнивали, используя mothurv. 1.36.1. согласно базе данных генов 16S рРНК silva v.123 (<http://www.arb-silva.de/documentation/release-123>).

Данные по ITS MiSeq

ПЦР праймеры удаляли в cutadaptv.1.9, прямые и обратные прочтения совмещали в PEARv.0.9.6, опции по умолчанию. Эти прочтения усекали в usearchv.8.0.1623 по команде `-fastq_filter` и опциям `-fastq_maxee1` и `-fastq_maxns 0`. Качественно отфильтрованные прочтения дереплицированы и сгруппированы в OTU на основе величины уровня сходства 0.97 в usearchv.8.0.1623. Химерные OTU удаляли в UCHIME как реализовано в usearch. Типичные OTU классифицировали в mothurv. 1.36.1 согласно базе данных UNITEv.7 ITS (<https://unite.ut.ee/>).

Обработка данных включала методы описательной статистики, непараметрические критерии сравнения статистических параметров двух и более групп, корреляционный анализ и новейшие процедуры классификации и оценки информативности показателей, такие как метод бутстрапинга с методом случайного леса.

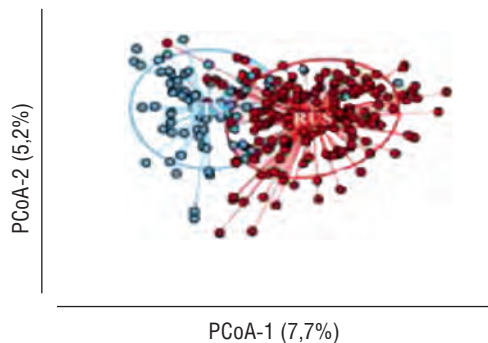
Результаты получены при совместной работе со специалистами клиники Хельсинского университета Финляндии (Helsinki University Central Hospital), Национального института здоровья и социального благополучия населения (National Institute for Health and Welfare), Департамента биологии и исследований окружающей среды Университета Хельсинки (Department of Biological and Environmental Sciences, Helsinki University), Биотехнологического института Университета Хельсинки (Institute of Biotechnology, Helsinki University).

Результаты

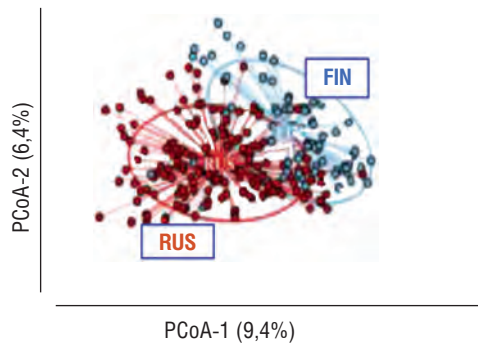
Выполнена оценка состава (обилия) и разнообразия микробиоты образцов ладонной поверхности предплечья (кожная микробиота) и слизистой оболочки носовой полости (респираторная микробиота).

Исследуемые группы имели достоверные отличия в составе и кожной ($R^2=0,04$; $p=0,0001$; рис. 1, а) и назальной ($R^2=0,03$; $p=0,0001$; рис. 1, б) микробиоты. У россиян индекс разнообразия Шеннона выявлен

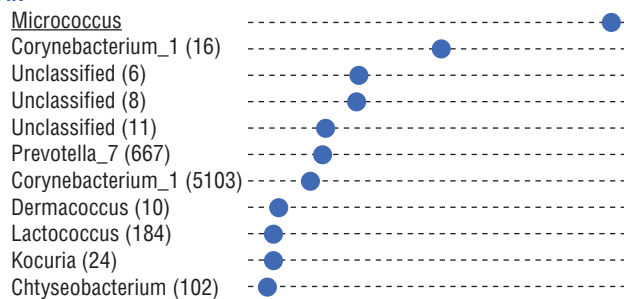
Различия микробных сообществ кожи между исследуемыми популяциями



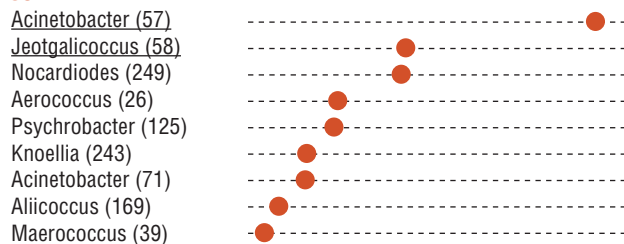
Различия микробных сообществ верхних дыхательных путей (слизистой полости носа) между исследуемыми популяциями



FIN

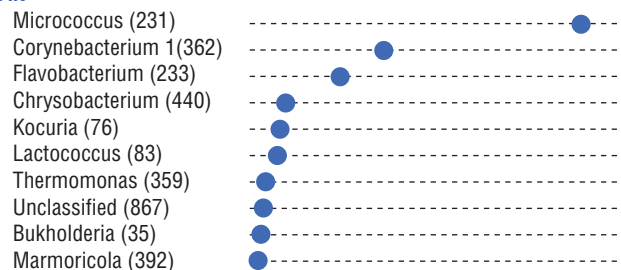


RUS

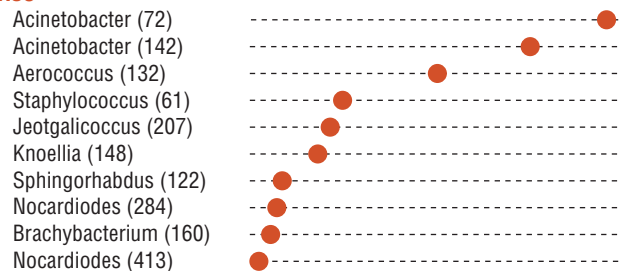


Mean decr. in accuracy

FIN



RUS



Mean decr. in accuracy

a

b

Микробиота верхних дыхательных путей (слизистая носа)

Финская Карелия	Русская Карелия
OTU231 Micrococcus	OTU72 Acinetobacter
OTU362 Corynebacterium1	OTU132 Aerococcus
OTU148 Knoellia	OTU42 Acinetobacter
OTU34 Undibacterium	OTU207 Jeotgalicoccus
OTU83 Lactococcus	OTU233 Flavobacterium
OTU51 Hydrotalea	OTU61 Syaphylococcus
OTU160 Brachybacterium	OTU122 Sphingorhabdus
OTU30 Burkholderia	OTU284 Nocardiodes
OTU76 Kocuria	OTU339 Thermomonas
	OTU440 Chryseobacterium
	OTU210 Chryseobacterium

Рис. 1. Различия микробных сообществ в исследуемых популяциях: а — кожной микробиоты; б — назальной микробиоты

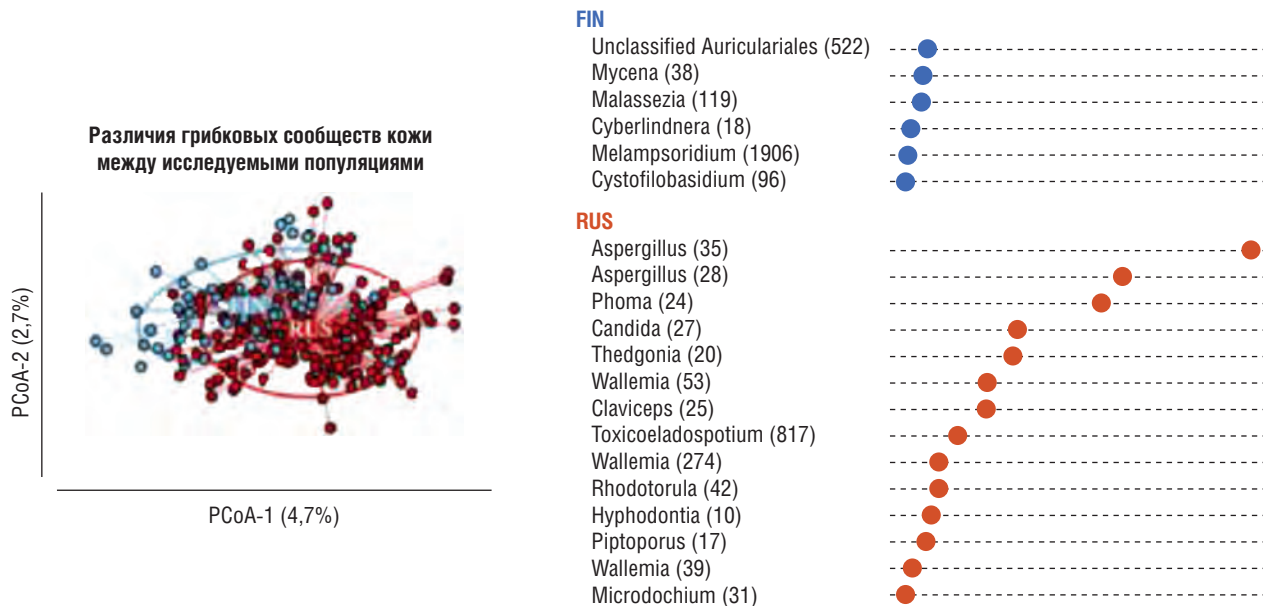


Рис. 2. Различия грибковых сообществ в исследуемых популяциях

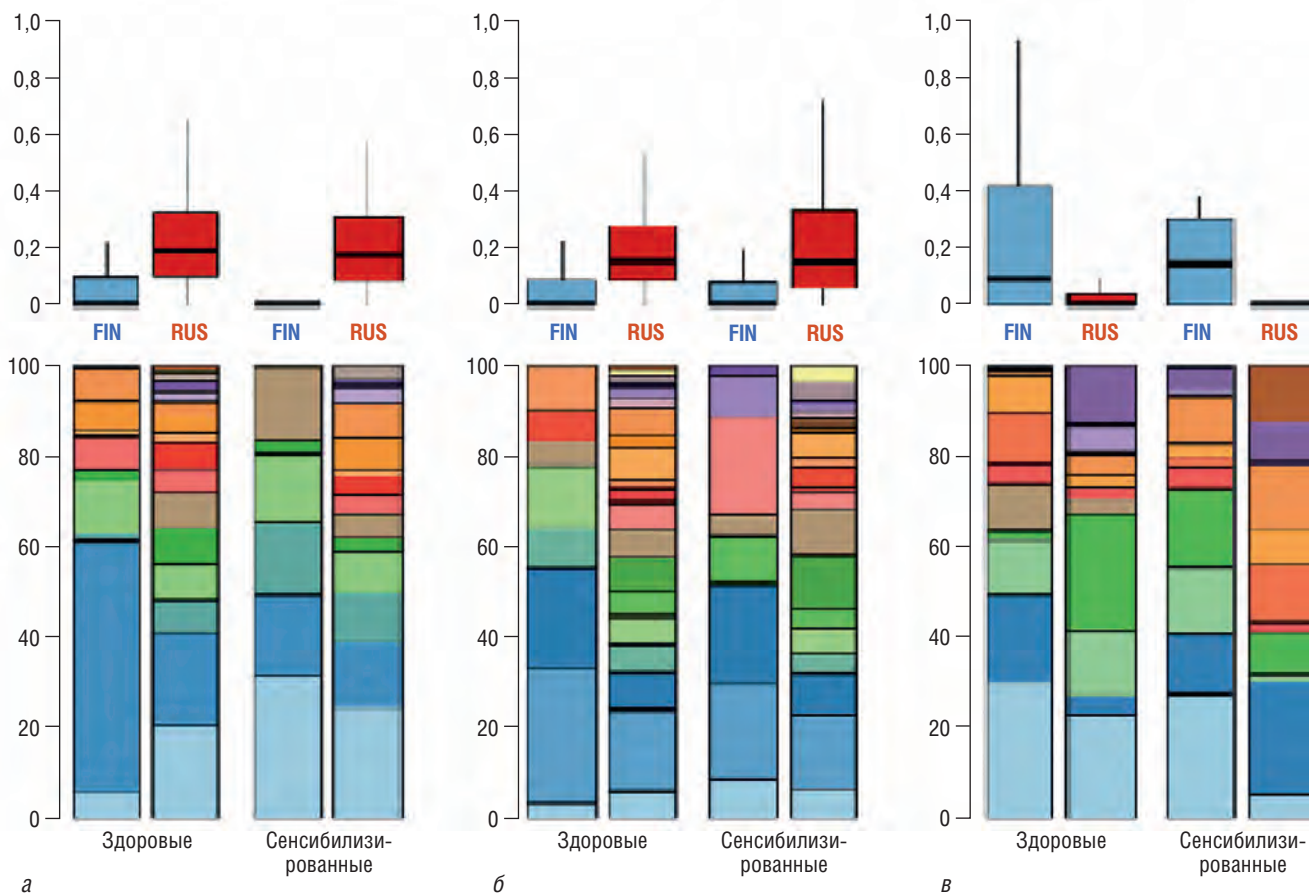


Рис. 3. Обилие (численность) и разнообразие наиболее характерных для исследуемых групп OTU: а — *Acinetobacter lwoffii*, OTU-72; б — *Acinetobacter johnsonii*, OTU-142; в — *Micrococcuss* sp., OTU-231

выше в образцах как кожной ($P=2,7e^{-8}$), так и назальной ($P=7,0e^{-6}$) микробиоты.

Основываясь на наиболее характерных признаках OTU (операционная таксономическая единица) для каждой исследуемой группы и выполнив анализ классификации состава микробиоты методом случайного леса, получили, что в Финляндии кожная и назальная микробиота обогащена *Micrococcus* и *Corynebacterium* (см. рис. 1, а, б). Для России типичными оказались совсем другие микробы — *Acinetobacter*, *Aerococcus* и *Jeotgalicoccus*. В России содержание *Acinetobacter* OTU-72 в среднем в 3 раза больше на коже ($p<0,001$) и в 4 раза — на слизистой оболочке носа ($p=0,002$) в сравнении с финнами.

Кроме различий в составе бактериальной микробиоты, на двух территориях получены различия и по грибковой микробиоте ($R^2=0,02$; $p=0,001$). В республике Карелия грибковая микробиота более разнообразна ($p=0,003$) и наиболее характерными для нее оказались грибы родов *Aspergillus* и *Phoma* (рис. 2).

Следующим этапом выполнено олиготипирование наиболее характерных для каждой популяции OTU для сравнения разнообразия на уровне штамма.

Оценены OTU-72 — 100% идентичность для *Acinetobacter lwoffii* и OTU-142 — 100% идентичность для *A. Johnsonii*. Они больше представлены у россиян, что получено при сравнении данных относительного обилия, трансформированных с помощью квадратного корня, $P=1,1e^{-6}$ и $P=5,5e^{-7}$ соответственно (рис. 3, а, б). Однако при сравнении по этому показателю здоровых и сенсibilизированных лиц одной выборки различий не выявлено.

OTU-231 — 100% идентичное *Micrococcus luteus* (*M. flavus*), больше представлена среди финнов ($P=8,1e^{-12}$, рис. 3, в).

У россиян разнообразие олиготипов OTU-72 и OTU-142 *Acinetobacter* выше в сравнении с финнами ($P=7,6e^{-8}$ и $P=7,6e^{-5}$ соответственно), а OTU-231 *Micrococcus* sp. имела низкое разнообразие ($P=2,4e^{-5}$). Профили олиготипов OTU-142 *Acinetobacter* и OTU-231 *Micrococcus* sp. отличались у финнов и россиян ($R^2=0,02$; $p=0,002$ и $R^2=0,04$; $p=0,004$ соответственно).

Разнообразие олиготипа OTU-142 *Acinetobacter* не имело достоверных различий между сенсibilизированными и здоровыми россиянами.

Профили олиготипов OTU-231 *Micrococcus* sp. имели тенденцию к различию между здоровыми и сенсibilизированными ($R^2=0,02$; $p=0,043$; см. рис. 3, в) у россиян.

Для контроля качества результатов исследования проведен анализ разнообразия олиготипов OTU, найденных в обеих популяциях, но их разнообразие не обладало статистически значимыми различиями между группами. Это свидетельствует, что выявленные различия в наиболее характерных исследуемых олиготипах OTU не являются техническими артефактами или случайной находкой.

Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования показали существенные различия кожной микробиоты и микробиоты слизистой оболочки дыхательных путей (носовая полость). Две популяции, схожие генетически и проживающие на одинаковых климато-географических территориях, но имеющие разные социально-экономические условия, значительно различаются по составу микробиоты. Преобладание в кожной и респираторной микробиоте россиян *Acinetobacter*, вероятно, только один показатель из образа жизни и окружающей среды, которые оказывают наиболее сильное воздействие на развитие аллергической сенсibilизации.

Полученные результаты являются важным этапом в исследовании аллергий и дают основания для продолжения дальнейших научных изысканий для поиска на микробиологическом уровне связи развития АЗ и микробиоты.

Оценка состава микробиоты кожи и слизистой оболочки дыхательных путей позволит спрогнозировать и оценить риск развития атопии и АЗ и своевременно разработать план действий по предотвращению развития заболеваний. Не исключено, что путем коррекции микробиоты при уже развившемся заболевании можно будет добиться длительной ремиссии.

Список литературы

1. Von Hertzen L, Hanski I, Haahela T. Natural immunity: Biodiversity loss and inflammatory diseases are two global megatrends that might be related. *EMBO Rep. J.* 2011; (12): 1089–1093. doi.org/10.1038/embor.2011.195.
2. Rook G.A.W. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: Darwinian medicine and the “hygiene” or “old friends” hypothesis. *Clin. Exp. Immunol. J.* 2010; (160): 70–79. doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04133.x.
3. Haahela T., Laatikainen T., Alenius H., Auvinen P., Fyhrquist N., Hanski I., von Hertzen L., Jousilahti P., Kosunen T.U., Markelova O. et al. Hunt for the origin of allergy — comparing the Finnish and Russian Karelia. *Clinical & Experimental Allergy J.* 2015; (45): 891–901. doi.org/10.1111/cea.12527.
4. Fyhrquist N., Ruokolainen L., Suomalainen A. et al. *Acinetobacter* species in the skin microbiota protects from allergic sensitization and inflammation. *Allergy Clin. Immunol. J.* 2014; (134): 1301–1309. doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.059.
5. Vartiainen E., Petays T., Haahela T., Jousilahti P., Pekkanen J. Allergic diseases, skin prick test responses, and IgE levels in North Karelia, Finland, and the Republic of Karelia, Russia. *Allergy Clin Immunol J.* 2002; (109): 643–648. doi.org/10.1067/mai.2002.123307.

6. *Vlasoff T., Laatikainen T., Korpelainen V. et al.* Ten year trends in chronic disease risk factors in the Republic of Karelia, Russia. *Eur. J. Public Health.* 2008; (18): 666–673. doi.org/10.1093/eurpub/ckn063
7. *Rautava S., Luoto R., Salminen S. et al.* Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. J.* 2012; (9): 565–576. published online 14 August 2012. doi.org/10.1038/nrgastro.2012.144.
8. *Flandroy L., Poutahidis T., Berg G. et al.* The impact of human activities and lifestyles on the interlinked microbiota and health of humans and of ecosystems. Review. *Science of the Total Environment J.* 2018; (627): 1018–1038. doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.01.288.
9. *Fujimura K.E., Lynch S.V.* Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell Host Microbe J.* 2015; (17): 592–602. doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.007.
10. *Hua X., Goedert J.J., Pu A. et al.* Allergy associations with the adult fecal microbiota: analysis of the American gut project. *EBioMedicine J.* 2016; (3): 172–179. doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.11.038.
11. *Chen J., Chia N., Kalari K.R., Yao, J.Z., Novotna M., Soldan M.M. et al.* Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci. Rep. J.* 2016; (6): doi.org/10.1038/srep28484.
12. *Shanahan F.* The gut microbiota — a clinical perspective on lessons learned. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. J.* 2012; (9): 609–614. published online 14 August 2012. doi.org/10.1038/nrgastro.2012.145.
13. *Cenit M.C., Olivares M., Codoner-Franch P., Sanz Y.* Intestinal microbiota and celiac disease: cause, consequence or co-evolution? *Nutrients J.* 2015; (7): 6900–6923. doi.org/10.3390/nu7085314.
14. *Cani P.D., Geurts L., Matamoros S., Plovier H., Duparc T.* Glucose metabolism: focus on gut microbiota, the endocannabinoid system and beyond. *Diabetes Metab J.* 2014; (40): 246–257. doi.org/10.1016/j.diabet.2014.02.004
15. *Knip M., Siljander H.* The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol. J.* 2016; (12): 154–167. doi.org/10.1038/nrendo.2015.218.
16. *Dinan T.G., Cryan J.F.* Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterol Motil J.* 2013; (9): 713. doi.org/10.1111/nmo.12198.
17. *Vuong H.E., Hsiao E.Y.* Emerging roles for the gut microbiome in autism spectrum disorder. *Biol. Psychiatry J.* 2017; (81): 411–423. doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.08.024.
18. *Yu W., Yuan X., Xu X., Ding R., Pang L., Liu Y. et al.* Reduced airway microbiota diversity is associated with elevated allergic respiratory inflammation. *Ann. Allergy Asthma Immunol J.* 2015; (115): 63–68. doi.org/10.1016/j.anai.2015.04.025.
19. *Fyhrquist N., Ruokolainen L., Suomalainen A., Lehtimäki S., Veckman V., Vendelin J. et al.* Acinetobacter species in the skin microbiota protect against allergic sensitization and inflammation. *Allergy Clin. Immunol J.* 2014; (134): 1301–1309. doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.059.
20. *Falony G., Joossens M., Vieira-Silva S., Wang J., Darzi Y., Faust K. et al.* Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science J.* 2016; (352): 560–564. doi.org/10.1126/science.aad3503.
21. *Canfora E.E., Jocken J.W., Blaak E.E.* Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat. Rev. Endocrinol. J.* 2015; (11): 577–591. doi.org/10.1038/nrendo.2015.128.
22. *Vatanen T., Kostic A.D., d’Hennezel E., Siljander H., Franzosa E.A., Yassour M. et al.* Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans. *Cell J.* 2016; (165): 1551. doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.056.
23. *Dinan T.* How the gut influences the brain: the intestinal microbiome as a new dimension for understanding mental health. *European Neuropsychopharm J.* 2016; (26): 23–24. doi.org/10.1016/S0924-977X(16)70026-5.
24. *Zeng H., Chi H.* Metabolic control of regulatory T cell development and function. *Trends Immunol. J.* 2015; (36): 3–12. doi.org/10.1016/j.it.2014.08.003.
25. *Erdman S.E., Poutahidis T.* Microbes and oxytocin: benefits for host physiology and behavior. *Int. Rev Neurobiol J.* 2016; (131): 91–126. doi.org/10.1016/bs.irn.2016.07.004.
26. *Panagiotis S. Kabouridis, Pachnis V.* Emerging roles of gut microbiota and the immune system in the development of the enteric nervous system. *Clinic Investig J.* 2015; (125): 956–964. doi.org/10.1172/jci76308.
27. *Marsland B.J.* Regulating inflammation with microbial metabolites. *Nat. Med. J.* 2016; (22): 581–83. doi.org/10.1038/nm.4117.
28. *Branchfield K., Nantie L., Verheyden J.M., Sui P., Wienhold M.D., Sun X.* Pulmonary neuroendocrine cells function as airway sensors to control lung immune response. *Science J.* 2016; (351): 707–710. doi.org/10.1126/science.aad7969.
29. *Hanski I., von Hertzen L., Fyhrquist N. et al.* Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc. Nat. Acad. Sci. J.* 2012; (109): 8334–8339. doi.org/10.1073/pnas.1205624109.

Поступила в редакцию 15.05.2019 г.

Сведения об авторах:

Маркелова Ольга Александровна — врач-пульмонолог респираторного центра республиканской больницы им. В.А. Баранова; 185019, Петрозаводск, ул. Пирогова, д. 3; сотрудник кафедры госпитальной терапии курса последипломного образования по пульмонологии медицинского института Петрозаводского государственного университета; 185019, Петрозаводск, ул. Пирогова, д. 3; e-mail: olga-markelova2010@mail.ru; ORCID 0000-0003-1291-6342;

Везикова Наталья Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии медицинского института Петрозаводского государственного университета; 185019, Петрозаводск, ул. Пирогова, д. 3; главный внештатный терапевт Министерства здравоохранения республики Карелия; 185910, Петрозаводск, пр. Ленина, д. 6; e-mail: vezikov23@mail.ru; ORCID 0000-0002-8901-3363;

Зильбер Эльмира Курбанкадиевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: medicine2203@me.com.