

*Федосенко С.В.<sup>1</sup>, Огородова Л.М.<sup>1</sup>, Говорун В.М.<sup>2</sup>, Карнаушкина М.А.<sup>3</sup>,  
Салтыкова И.В.<sup>1</sup>, Алексеев Д.Г.<sup>2</sup>, Кострюкова Е.С.<sup>2</sup>, Тяхт А.В.<sup>2</sup>, Попенко А.С.<sup>2</sup>*

## **Анализ таксономического состава кишечной микробиоты больных хронической обструктивной болезнью легких**

1 ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г.Томск; 2 ФГБУН «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины» ФМБА Российской Федерации, 119435, г. Москва; 3 ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, г. Москва

*Fedosenko S.V., Ogorodova L.M., Govorun V.M., Karnaushkina M.A., Saltykova I.V.,  
Alekseev D.G., Kostryukova E.S., Tjajt A.V., Popenko A.S.*

## **Analysis of the intestinal microbiota of the taxonomic composition of patients with chronic obstructive pulmonary disease**

### **Резюме**

В статье обобщены результаты исследований по изучению состава сообщества микроорганизмов в образцах кала больных хронической обструктивной болезнью легких в сравнении со здоровыми добровольцами методом полногеномного метагеномного секвенирования. Показано, что сообщество микроорганизмов кишечника у пациентов с ХОБЛ характеризуется столь же разнообразным таксономическим составом метагеномов, что и микробиота здоровых добровольцев. При этом нормальный состав кишечной микробиоты у больных ХОБЛ отличается от образцов здоровых лиц качественно и количественно. В отличие от здоровых добровольцев, кишечная микробиота больных ХОБЛ характеризовалась более высокой средней представленностью микроорганизмов родов *Acidaminococcus*, *Bacteroides*, *Barnesiella*, *Flavonifractor*, *Odoribacter*, *Parabacteroides*, *Tannerella* и сниженной представленностью микроорганизмов-комменсалов – представителей родов *Bifidobacterium*, *Catenibacterium*, *Coprococcus*, *Lactobacillus*, *Prevotella* (преимущественно *Prevotella copri*), *Ruminococcus*, представителей отдела *Firmicutes* – *Faecalibacterium* и *Eubacterium*.

**Ключевые слова:** сообщество микроорганизмов кишечника, кишечная микробиота, полногеномное метагеномное секвенирование, ХОБЛ

### **Summary**

The paper summarizes the results of studies on the composition of microbial communities in stool samples of patients with chronic obstructive pulmonary disease compared with healthy volunteers using genome-metagenomic sequencing. It is shown that the microbial community of the intestine in patients with COPD is characterized as diverse taxonomic composition of metagenomes that the microbiota of healthy volunteers. In this case, the normal composition of intestinal microbiota in patients with COPD differs from samples of healthy individuals qualitatively and quantitatively. In contrast to healthy volunteers, the intestinal microbiota in patients with COPD was characterized by a higher average representation of microorganisms of the genus *Acidaminococcus*, *Bacteroides*, *Barnesiella*, *Flavonifractor*, *Odoribacter*, *Parabacteroides*, *Tannerella* and reduced representation of commensal microorganisms - the genera *Bifidobacterium*, *Catenibacterium*, *Coprococcus*, *Lactobacillus*, *Prevotella* (mainly *Prevotella copri*), *Ruminococcus*, representatives of *Firmicutes* - *Faecalibacterium* and *Eubacterium*.

**Keywords:** community of microorganisms of the intestine, the intestinal microbiota, genome-metagenomic sequencing, COPD

### **Введение**

Макроорганизм и его микробное население в нормальных условиях находятся в состоянии динамического равновесия. Симбиотические взаимоотношения между ними сложились и закрепились в процессе длительно-го эволюционного развития, поэтому для микрофлоры

каждой области тела человека характерно относительное постоянство. Изменения в состоянии макроорганизма находят отражение в изменении микробного пейзажа всех участков тела [1].

Сообщества микроорганизмов играют важную роль в поддержании здоровья. Так, например, в желудочно-

кишечном тракте они определяют формирование местного и системного иммунитета, способствуют кишечному ангиогенезу и являются важным фактором нормального пищеварения [2].

Микробиотические сообщества кишечника являются, пожалуй, наиболее изученными. В то же время, благодаря применению исключительно культуральных методов, выявляющих в среднем 1-10% бактерий, невозможно оценить все видовое многообразие в норме населяющих кишечник микроорганизмов и провести полноценный анализ особенностей изменения кишечной микробиоты при патологии [3]. Внедрение современных молекулярно-генетических методов идентификации позволяет существенно расширить знания о кишечном микробиоме и его модификации при различных патологических состояниях, сопряженных, например, с частыми курсами антибиотикотерапии.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одно из наиболее распространенных заболеваний бронхолегочной системы среди взрослого населения, которое приводит к существенному снижению качества жизни и ассоциировано с частыми инфекционно-зависимыми обострениями. Ежегодно пациент с ХОБЛ тяжелого и очень тяжелого течения переносит в год от 1 до 4 и более эпизодов обострения, зачастую требующих применения антибактериальных препаратов широкого спектра действия [4].

Частые и/или нерациональные курсы антибиотикотерапии могут приводить к нарушению роста нормальной микрофлоры кишечника и обуславливать колонизацию патологическими микроорганизмами, например, *Clostridium* или *Candida Spp.* [5]. До настоящего момента глубинный анализ состава сообществ микроорганизмов, составляющих кишечную микробиоту, у больных ХОБЛ не проводился.

**Цель исследования** – выполнить глубинный анализ таксономического состава кишечной микробиоты у больных ХОБЛ в сравнении со здоровыми добровольцами.

## Материалы и методы

Исследованы 52 образца кала больных ХОБЛ II-IV степени тяжести по спирометрической классификации GOLD 2010 (средний возраст 58,22±9,6 лет). В исследование включались больные ХОБЛ стабильного течения с отсутствием анамнеза обострений и приема антибиотиков на протяжении 3 месяцев и более.

После выделения тотальной ДНК и подготовки библиотек для секвенирования было выполнено полногеномное (shotgun) метагеномное секвенирование на приборах Life Technologies – SOLiD 4 (ДНК-прочтения – риды – длиной 50 пар нуклеотидов) и SOLiD 5500W (75 пар нуклеотидов). Среднее число ридов на образец составило 38 млн. штук. Предварительный биоинформатический анализ данных заключался в фильтрации ридов по качеству: доля отфильтрованных низкокачественных ридов составила 23,2 ± 0,7% (среднее ± s.d. здесь и далее), доля ридов, отфильтрованных на геном человека, составила 1,5 ± 1,7%, что соответствует норме по про-

токолу. С целью определения таксономического состава микробиоты кишечника, риды отображены на представительный каталог, содержащий 354 генома кишечных бактерий. Для каждого бактериального таксона (вида, рода) его относительная доля в числе всех бактерий была вычислена исходя из суммарной длины ридов, картировавшихся на геномы, принадлежащие к таксону, и приведена к процентному представлению. Доля идентифицированных ридов составила 25 ± 12,5%, что соответствует популяционной норме по протоколу метагеномного анализа.

В качестве группы сравнения (контроля) использовались результаты открытой базы данных, исследованных по аналогичной методике образцов кала, полученных от 403 здоровых добровольцев из 6 стран мира – 96 добровольцев из России [6], 138 из США [7], 85 из Дании [8], 69 из Китая [9], 5 из Малави и 10 из Венесуэлы [10].

## Результаты и обсуждение

В ходе исследования метагеномные образцы кала больных ХОБЛ в сравнении с образцами здоровых добровольцев подвергались анализу таксономического состава по методу многомерного шкалирования – MDS – по метрике Bray-Curtis, где каждая точка соответствует 1 образцу. Чем точки ближе, тем ближе метагеномы по составу (рис. 1).

Как видно на рисунке 1, при сравнении сходства бактериального состава в образцах кала больных ХОБЛ и группы контроля не выявлены существенные различия, которые позволили бы выделить анализируемые образцы в независимую группу.

В то же время анализ таксономического состава микроорганизмов в кале пациентов с ХОБЛ позволил выделить образцы, отличающиеся более высоким уровнем обсемененности представителями группы Proteobacteria. Так, 2 из них содержат чрезвычайно высокую долю бактерий *Escherichia coli* – 45% и 81%, соответственно, что нетипично для здорового кишечника и может указывать на вероятность наличия воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта [9]. В ряде образцов пациентов с ХОБЛ выявлены обычно не определяемые при метагеномном анализе у здоровых людей Proteobacteria: *Citrobacter* (найден в 11 образцах), *Klebsiella* (в 9 образцах), *Enterobacter* (в 7 образцах), *Eggerthella* (в 8 образцах), *Proteus* (в 2 образцах), *Salmonella* (в 6 образцах), *Anaerococcus* (в 1 образце), *Clostridium difficile* (в 7 образцах), *Pseudomonas* (в 1 образце). Однако в ряде случаев уровень их представленности был невысок, что может отражать картирование на консервативные участки (табл. 1).

У двух пациентов с ХОБЛ в образцах кала обнаружены условно-патогенные бактерии рода *Fusobacterium* (*Fusobacterium sp. 2\_1\_31* – 0,011% и *Fusobacterium mortiferum* ATCC 9817 – 0,088%). По данным Kostic et al их наличие может быть ассоциировано с развитием кишечных опухолей [11].

С помощью теста Манна-Уитни выявлены статистически значимые различия в представленности 129 видов и 41 рода (табл. 2) между 52 образцами пациентов и 96 образцами метагенома кала здоровых жителей Российской Федерации ( $p < 0,05$ ).

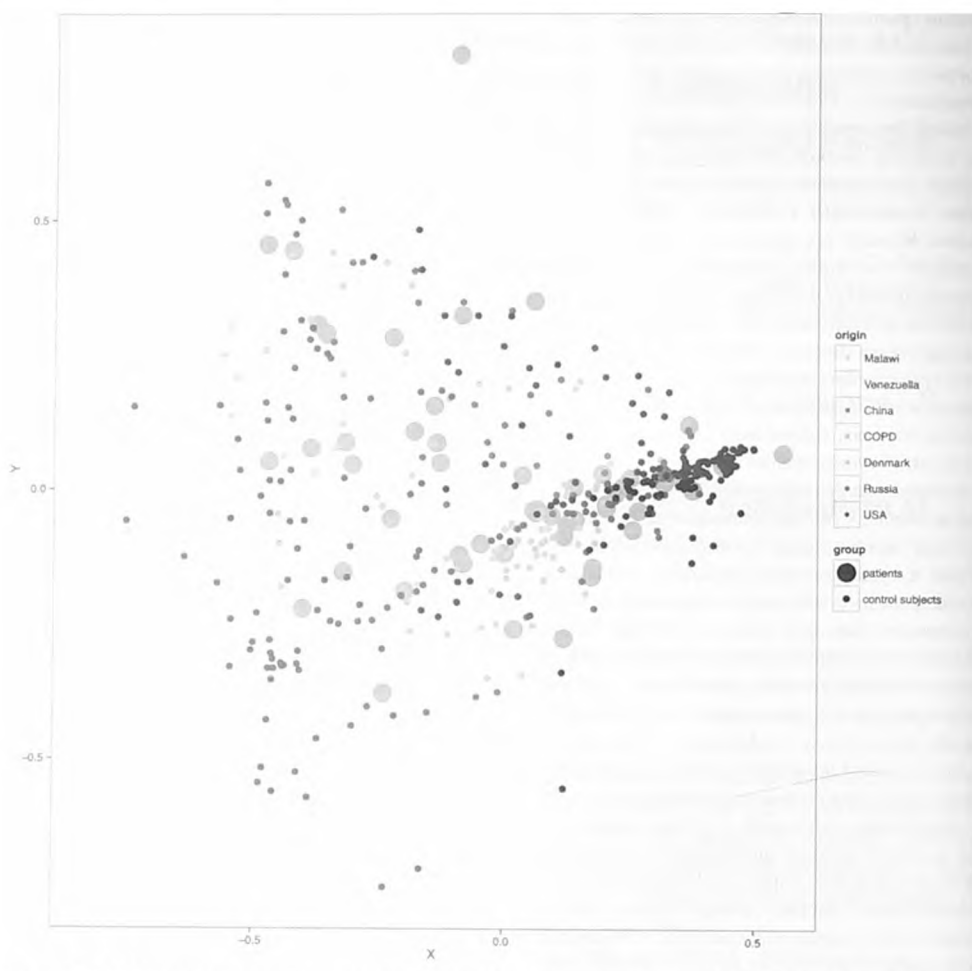


Рисунок 1. График сходства таксономического состава метагеномов больных ХОБЛ (n=52) в сравнении с образцами здоровых добровольцев (открытой базы данных из 403 образцов)

Таблица 1. Группа Proteobacteria, представленная в образцах кала больных ХОБЛ

Роды бактерий	Количество образцов	% в структуре биома
<i>Citrobacter</i>	11	0,03-0,93
<i>Klebsiella</i>	9	0,02-1,42
<i>Enterobacter</i>	7	0,01-1,57
<i>Eggerthella</i>	8	0,02-0,16
<i>Proteus</i>	2	0,05-2,3
<i>Salmonella</i>	6	0,02-0,13
<i>Anaerococcus</i>	1	0,05
<i>Clostridium difficile</i>	7	0,01-0,1
<i>Pseudomonas</i>	1	0,02

Как видно из таблицы 2, образцы кала пациентов с ХОБЛ характеризовались более высокой средней представленностью таких родов микроорганизмов, как *Acidaminococcus* – в 2,2 раза, *Bacteroides* – в 3,5 раза, *Barnesiella* – в 1,9 раза, *Flavonifractor* – в 2,2 раза,

*Odoribacter* – в 1,75 раза, *Parabacteroides* – в 2,7 раза, *Tannerella* – в 3,2 раза.

В то же время, кишечная микробиота больных ХОБЛ достоверно отличалась от сообщества микроорганизмов здоровых добровольцев пониженным содержанием пред-

**Таблица 2. Роды микроорганизмов, статистически значимо различающиеся по представленности в образцах кала у больных ХОБЛ (n=75) и здоровых добровольцев Российской Федерации (n=96)**

Роды микроорганизмов	p.value (U-test)	% у больных ХОБЛ	% в группе контроля
Acidaminococcus	3,60E-05	0,28	0,12
Actinomyces	0,003348345	0	0,0019
Akkermansia	0,002062762	0,64	1,92
Anaerotruncus	0,001563277	0,12	0,19
Bacteroides	2,13E-11	37,08	10,63
Barnesiella	0,02664497	0,75	0,40
Bifidobacterium	1,93E-06	0,49	2,78
Blautia	0,037785223	4,73	6,59
Catenibacterium	1,21E-07	0,26	1,24
Collinsella	1,21E-07	0,13	0,36
Coprococcus	1,03E-07	3,23	9,03
Desulfovibrio	0,003881225	0,019	0,026
Dorea	0,001900991	1,016	1,77
Eubacterium	0,015325631	1,613	1,89
Faecalibacterium	5,29E-06	4,59	10,86
Flavonifractor	0,038814869	0,21	0,097
Gemella	0,028538328	0,00035	0,0018
Granulicatella	0,028538328	0	0,0018
Holdemania	5,86E-05	0,067	0,12
Lachnospiraceae	0,038814869	8,91	10,48
Lactobacillus	0,000256026	0,39	0,89
Lactococcus	0,000184881	0,016	0,14
Marvinbryantia	4,29E-05	0	0,015
Methanobrevibacter	1,57E-06	0,267	1,082
Mitsuokella	0,037785223	0,047	0,063
Odoribacter	0,000940244	0,56	0,33
Oxalobacter	0,024895473	0,0078	0
Parabacteroides	1,57E-06	3,036	1,13
Paraprevotella	0,002216215	0,38	0,23
Peptostreptococcus	0,003348345	0,01	0,0075
Phascolarctobacterium	0,004691523	0,53	1,0033
Prevotella	0,040136064	10,92	15,38
Roseburia	0,037785223	3,53	4,57
Rothia	0,000940244	0,0017	0,015
Ruminococcaceae	2,88E-05	0,43	0,62
Slackia	0,016517178	0	0,0068
Solobacterium	0,028538328	0	0,0027
Staphylococcus	0,016517178	0	0,0036
Streptococcus	0,047883308	0,79	1,14
Subdoligranulum	4,33E-05	0,34	0,55
Tannerella	2,41E-06	0,36	0,11

ставителей рода *Bifidobacterium* в 5,7 раза, *Catenibacterium* в 4,7 раза, *Coprococcus* в 2,8 раза, *Lactobacillus* в 2,3 раза, *Prevotella* в 1,4 раза. Также следует отметить представителей отдела Firmicutes – *Faecalibacterium* и *Eubacterium* – содержание которых в метагеноме пациентов с ХОБЛ также снижено по сравнению с образцами здоровых добровольцев в 2,4 раза и в 1,2 раза соответственно. Бактерии этих таксонов производят бутират, традиционно рассматриваемый как энергетический эквивалент, получаемый от кишечной микробиоты и благоприятный для здоровья организма (табл. 2).

При детальном анализе по видам и штаммам, результаты которого представлены в таблице 3, выявлено,

что в образцах кала больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми добровольцами статистически значимо выше присутствие таких представителей рода *Bacteroides* с покрытием более 1% от массива всех идентифицированных микроорганизмов в образце, как *Bacteroides caccae* ATCC 4318 (в 2,14 раза), *Bacteroides dorei* 5 1 36 D4 (в 4,4 раза), *Bacteroides ovatus* SD CMC (в 2,4 раза), *Bacteroides plebeius* DSM 17135 (в 3,2 раза), *Bacteroides stercoris* ATCC 43183 (в 5,7 раза), *Bacteroides thetaiotaomicron* VPI 5482 (в 4,7 раза), *Bacteroides uniformis* ATCC 8492 (в 4,4 раза), *Bacteroides vulgatus* ATCC 8482 (в 3,5 раза).

В то же время у больных ХОБЛ в сравнении с группой контроля в образцах кала существенно сни-

Таблица 3. Микроорганизмы, статистически значимо различающиеся по представленности в образцах кала у больных ХОБЛ (n=75) и здоровых добровольцев Российской Федерации (n=96)

Виды микроорганизмов	p.value (U-test)	% у больных ХОБЛ	% в группе контроля
<i>Akkermansia muciniphila</i> ATCC BAA 835	0,001675864	0,63	1,92
<i>Bacteroides caccae</i> ATCC 43185	0,000833271	1,049	0,49
<i>Bacteroides dorei</i> 5 1 36 D4	1,65E-08	5,23	1,19
<i>Bacteroides ovatus</i> SD CMC	2,74E-06	1,19	0,49
<i>Bacteroides pectinophilus</i> ATCC 43243	0,026318147	0,52	1,21
<i>Bacteroides plebeius</i> DSM 17135	5,86E-08	1,37	0,43
<i>Bacteroides stercoris</i> ATCC 43183	3,27E-06	1,94	0,34
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> VPI 5482	1,44E-08	1,45	0,31
<i>Bacteroides uniformis</i> ATCC 8492	6,33E-08	6,49	1,47
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 8482	1,95E-08	9,12	2,63
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ATCC 15703	1,88E-07	0,27	1,82
<i>Butyrivibrio crossotus</i> DSM 2876	0,001958775	2,69	1,81
<i>Catenibacterium mitsuokai</i> DSM 15897	7,60E-08	0,26	1,24
<i>Faecalibacterium cf. prausnitzii</i> KLE1255	1,77E-05	1,16	3,35
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> A2 165	3,07E-05	1,22	2,78
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> SL3 3	1,54E-05	1,32	3,07
<i>Methanobrevibacter smithii</i> ATCC 35061	1,08E-06	0,27	1,082
<i>Parabacteroides merdae</i> ATCC 43184	9,40E-05	1,79	0,6
<i>Phascolarctobacterium</i> sp. YIT 12067	0,003993114	0,53	1,0033
<i>Prevotella copri</i> DSM 18205	0,001138025	9,19	14,38
<i>Roseburia inulinivorans</i> DSM 16841	0,011605224	1,56	2,1
<i>Ruminococcus bromii</i> L2 63	0,018100033	1,97	4,8
<i>Ruminococcus</i> sp. SR1 5	0,004002209	0,91	1,02
<i>Ruminococcus torques</i> L2 14	2,32E-07	0,79	1,59

жается покрытие такими микроорганизмами, как *Akkermansia muciniphila* ATCC BAA 835 (в 3 раза ниже), *Bifidobacterium adolescentis* ATCC 15703 (в 6,7 раза ниже), *Bacteroides pectinophilus* ATCC 43243 (в 2,3 раза ниже), *Catenibacterium mitsuokai* DSM 15897 (в 4,8 раза ниже), *Clostridium* sp. L2 50 (в 2,6 раза ниже), *Coprococcus eutactus* ATCC 27759 (в 4,5 раза ниже), *Coprococcus* sp. ART55 1 (в 4,3 раза ниже), *Dorea longicatena* DSM 13814 (в 1,3 раза ниже), *Faecalibacterium cf. prausnitzii* KLE1255 (в 2,9 раза ниже), *Faecalibacterium prausnitzii* A2 165 (в 2,3 раза ниже), *Faecalibacterium prausnitzii* L2 6 (в 1,9 раза ниже), *Methanobrevibacter smithii* ATCC 35061 (в 4 раза ниже), *Phascolarctobacterium* sp. YIT 12067 (в 1,9 раза ниже), *Prevotella copri* DSM 18205 (в 1,6 раза ниже), *Roseburia inulinivorans* DSM 16841 (в 1,35 раза ниже), *Ruminococcus bromii* L2 63 (в 2,4 раза ниже), *Ruminococcus torques* L2 14 (в 2 раза ниже) – табл. 3.

В рамках исследования кишечной микробиоты проводилась оценка ее таксономического разнообразия (альфа-разнообразия). Известно, что снижение альфа-разнообразия наблюдается при различных воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, а также у лиц, применяющих антибиотики или получающих химиотерапию. Менее разнообразная микробиота имеет меньший метаболический потенциал и обладает сниженной устойчивостью к воздействию патогенов. Учитывая особенности течения заболевания, сравнительно высокий риск инфекционно-зависимых обострений с потребностью в антибиотикотерапии, мы предположили

возможность подобного снижения альфа-разнообразия в образцах кала больных ХОБЛ в сравнении с группой контроля. Однако, статистически значимые различия по индексу альфа-разнообразия не получены ( $p$ -value (U-test) = 0,52) – кишечная микробиота больных ХОБЛ характеризовалась столь же разнообразным таксономическим составом метабеномов, что и микробиота здоровых добровольцев из разных стран.

## Заключение

Таким образом, сообщество микроорганизмов кишечника не уступает в таксономическом разнообразии кишечной микробиоте здоровых лиц, однако характеризуется рядом статистически значимых качественных и количественных отличий. Так, выявлены достоверные различия в представленности 41 рода и 129 видов микроорганизмов в образцах кала больных ХОБЛ в сравнении со здоровыми добровольцами.

Кишечная микробиота больных ХОБЛ характеризуется более высокой средней представленностью микроорганизмов, составляющих роды *Acidaminococcus*, *Bacteroides*, *Barnesiella*, *Flavonifractor*, *Odoribacter*, *Parabacteroides*, *Tannerella*. Ряд образцов кала больных ХОБЛ отличается наличием в норме отсутствующих или слабо представленных микроорганизмов группы *Proteobacteria* таких, как *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Eggerthella*, *Salmonella*, *Clostridium difficile*.

В то же время в сравнении с сообществом микроорганизмов здоровых лиц кишечная микробиота боль-

ных ХОБЛ характеризуется снижением представленности микроорганизмов-комменсалов – представителей родов *Bifidobacterium*, *Catenibacterium*, *Sporococcus*, *Lactobacillus*, *Prevotella* (преимущественно *Prevotella copri*), *Ruminococcus*, представителей отдела *Firmicutes* – *Faecalibacterium* и *Eubacterium*, которые традиционно рассматриваются как часть нормальной микрофлоры кишечника.

Современные молекулярно-генетические методы идентификации микроорганизмов открывают принципиально новые возможности для выполнения детального анализа микробиома самых разнообразных регионов тела человека, включая желудочно-кишечный тракт. Внедрение методов полногеномного метагеномного секвенирования позволяет выявить минимальные, недоступные для исследования культуральными методами колебания состава кишечной микробиоты у пациентов с различными соматическими заболеваниями.

Хроническая обструктивная болезнь легких, как заболевание с потенциально высоким риском инфекционно-зависимых обострений, сопряжена с периодической потребностью в антибиотикотерапии. В свою очередь, частые и/или нерациональные курсы приема антибактериальных препаратов, влияющих на нормальную кишечную микрофлору, могут качественно и количественно модифицировать состав сообщества микроорганизмов кишечника. ■

*Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014 - 2020 годы» (ГК № 14.604.21.0075, уникальный идентификатор RFMEFI60414X0075).*

*Огородова Людмила Михайловна. д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней*

*лечебного факультета ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Заместитель министра науки и образования Российской Федерации, г. Томск; Говорунов Вадим Маркович д-р биол. наук, профессор, член-корр. РАН, заместитель директора по научной работе ФГБУН «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины» ФМБА России, г. Москва; Федосенко Сергей Вячеславович – канд. мед. наук, докторант кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск; Салтыкова Ирина Владимировна – канд. мед. наук, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Москва; Карнаушкина Мария Александровна – канд. мед. наук, ассистент кафедры пульмонологии ФПДО, ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, г. Москва; Алексеев Дмитрий Глебович – канд. биол. наук, заведующий лабораторией биоинформатики ФГБУН «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины» ФМБА России, г. Москва; Кострюкова Елена Сергеевна – канд. биол. наук, заведующая лабораторией постгеномных исследований в биологии ФГБУН «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины» ФМБА России, г. Москва; Тяхт Александр Викторович – младший научный сотрудник лаборатории биоинформатики ФГБУН «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины» ФМБА России, г. Москва; Попенко Анна Сергеевна (Popenko A.S.) – аспирант, лаборант лаборатории биоинформатики ФГБУН «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины» ФМБА России, г. Москва; Автор, ответственный за переписку - Федосенко Сергей Вячеславович, s-fedosenko@mail.ru*

## Литература:

- Hilty M., Burke C., Pedro H., et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One.* – 2010. – 5:e8578.
- Abt M.C., Artis D. The intestinal microbiota in health and disease: the influence of microbial products on immune cell homeostasis. *Curr Opin Gastroenterol.* – 2009. – 25:496–502.
- Staley J.T., Konopka A. Measurement of in situ activities of nonphotosynthetic microorganisms in aquatic and terrestrial habitats. *Annu. Rev. Microbiol.* – 1985. – 39:321–346.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2011\\_Feb21.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf). Revised 2011.
- Hooper L.V., Gordon J.I. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* – 2001. – 292:1115–1118.
- Tyakh A.V., Kostryukova E.S., Popenko A.S., et al. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia. *Nat Commun.* 4 – 2013.
- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* – 2012. – 486:207–214.
- Qin J., et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* – 2010. – 464:59–65.
- Qin J., et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* – 2012. – 490:55–60.
- Yatsunenko T., et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* – 2012. – 486:222–227.
- Kostic A.D., Gevers D., Pedamallu C.S., et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res.* – 2012. – 22(2):292–298.