

УДК 579.67+616.34-008.87+591.3+613.2+612.67+616-008.87
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.22.32.006>

МИКРОБИОТА ОТ РОЖДЕНИЯ И ДО СТАРОСТИ

© Юрий Владимирович Егай^{1, 2}, Юрий Павлович Успенский¹,
 Юлия Александровна Фоминых^{1, 2}, Сабина Радиковна Нурутдинова¹,
 Владлена Дмитриевна Савина¹, Татьяна Владимировна Вавилова²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100,
 г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

² Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, 197341, г. Санкт-Петербург,
 ул. Акkuratова, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация: Юрий Владимирович Егай — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии
 им. В.А. Вальдмана. E-mail: yo.yuriy@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0000-8967-2898>; SPIN: 7462-6750

Для цитирования: Егай Ю.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Нурутдинова С.Р., Савина В.Д.,
 Вавилова Т.В. Микробиота от рождения и до старости. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):104–119.
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.22.32.006>.

Поступила: 22.07.2025

Одобрена: 27.08.2025

Принята к печати: 01.09.2025

РЕЗЮМЕ. В работе проанализирована динамика микробиоты человека от внутриутробного периода до старости. Обобщены данные, опровергающие стерильность плода и показывающие роль материнской микробиоты в раннем микробном профиле. Рассмотрены ключевые факторы, влияющие на микробиоту: способ родоразрешения, тип вскармливания, прикорм и гормональные изменения в пубертате. Для взрослых изучены диета, фармакологические агенты, курение, стресс и контакт с животными. У пожилых людей отмечены снижение разнообразия микробиоты, уменьшение численности полезных бактерий и рост условно-патогенных микроорганизмов, что связано с хроническим воспалением. Подчеркнута высокая индивидуальная вариабельность микробиоты, обусловленная образом жизни, генетикой и коморбидностями. Перспективы включают стандартизацию методов, изучение микробиоты долгожителей и разработку персонализированных подходов к лечению дисбиозов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиота кишечника, онтогенез, факторы среды, диета, старение, дисбиоз, метагеномика, фармакология, эмбриогенез

MICROBIOTA FROM BIRTH TO OLD AGE

© Yuriy V. Egay^{1, 2}, Yuriy P. Uspenskiy¹, Yulia A. Fominikh^{1, 2},
 Sabina R. Nurutdinova¹, Vladlena D. Savina¹, Tatjana V. Vavilova²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

² Almazov National Medical Research Centre, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

Contact information: Yuriy V. Egay — Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Therapy named after
 prof. V.A. Waldman. E-mail: yo.yuriy@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0000-8967-2898>; SPIN: 7462-6750

For citation: Egay Yu.V., Uspenskiy Yu.P., Fominikh Yu.A., Nurutdinova S.R., Savina V.D., Vavilova T.V. Microbiota
 from birth to old age. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(4):104–119. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.22.32.006>.

Received: 22.07.2025

Revised: 27.08.2025

Accepted: 01.09.2025

ABSTRACT. The study analyzes the dynamics of human microbiota from the prenatal period to old age. Data refuting fetal sterility and demonstrating the role of maternal microbiota in early microbial profiling are summarized. Key factors influencing microbiota are examined: delivery mode, feeding type, complementary feeding, and hormonal changes during puberty.

For adults, the impact of diet, pharmacological agents, smoking, stress, and contact with animals is investigated. In the elderly, reduced microbiota diversity, decreased abundance of beneficial bacteria, and increased growth of opportunistic pathogens are noted, which correlates with chronic inflammation. High individual variability of microbiota, determined by lifestyle, genetics, and comorbidities, is emphasized. Future research entails standardizing methods, studying the microbiota of centenarians, and developing personalized approaches to treat dysbiosis

KEYWORDS: gut microbiota, ontogenesis, environmental factors, diet, ageing, dysbiosis, metagenomics, pharmacy, embryogenesis

ВВЕДЕНИЕ

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека содержит самую богатую и крайне разнообразную микробиоту в теле человека [1]. В ней представлено по меньшей мере 15 тысяч видов бактерий [2]. На грибы приходится 0,1% кишечных микробов [3]. Вирусов содержится более 10^{12} , а их соотношение с бактериями равное или больше в пользу вирусов [4]. Численность микроорганизмов неодинакова и зависит от места в пищеварительном тракте. Так, наблюдается постепенное увеличение ее по ходу пищеварительного тракта: до 10^2 клеток в 1 г содержимого желудка, около 10^2 /г в двенадцатиперстной кишке, в тонкой кишке 10^4 /г и 10^7 – 10^8 /г в ее дистальных отделах, максимальные значения выявлены в толстой кишке — до 10^{13} /г [5]. В слюне содержание микрофлоры составляет 10^9 на 1 мл содержимого, но поскольку объем жидкости невелик, то количество микроорганизмов по сравнению с другими отделами ЖКТ значительно меньше [1]. Причины такой количественной разницы в микробной концентрации — изменение pH, уровня кислорода в просвете тракта, особенности перистальтики и пассажа содержимого, наличие питательных веществ, особенности работы иммунной ткани кишечника, свойства эпителия и характеристики, связанные с организмом человека (возраст, образ жизни, здоровье и др.) [6]. Рассматривая качественный состав обитателей кишечника, можно подразделить его на группы. Например, в зависимости от постоянного пребывания в организме выделяют облигатных представителей, факультативных, транзиторных. Первые постоянно присутствуют в здоровом организме, численно преобладают и активно участвуют в метаболических и других процессах макроорганизма. Вторые немногочисленны, с изменчивым составом, не приспособлены к долговременному сосуществованию с организмом человека. Последняя группа — микроорганизмы, занесенные и проходящие

транзитом ЖКТ, самые малочисленные. По преобладанию определенного стабильного рода бактерий, мало зависящего от внешних факторов, микробиоту условно делят на три энтеротипа. Первый тип представлен преимущественно бактериями рода *Bacteroides* с высокой сахаролитической активностью. Во втором энтеротипе преобладает род *Prevotella*, в третьем — *Ruminococcus*, оба рода расщепляют гликопротеины слизи [5]. Предполагается, что энтеротип — это стабильная единица, то есть при влиянии различных факторов изменяются штаммы и виды, род при этом сохраняется. Но в настоящее время такая устойчивость ставится под сомнение, существуют исследования, подтверждающие быструю смену доминирующего рода бактерий [7] или указывающие на отсутствие четкого энтеротипа в кишечнике человека [2]. Так что говорить о строгом и четком разделении пока сложно. По месту нахождения в просвете ЖКТ микробов подразделяют на полостных и пристеночных, а по отношению к содержанию кислорода — на аэробов, факультативных и облигатных анаэробов [2]. Существуют виды бактерий, которые обнаруживаются чаще в том или ином возрасте и т.д.

ВНУТРИУТРОБНЫЙ ПЕРИОД

Ранее считалось, что во внутриутробном периоде ЖКТ плода остается стерильным, а первая колонизация инициируется только в процессе родов [8]. Однако новые исследования опровергли данное мнение, продемонстрировав присутствие микроорганизмов, бактериальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в пуповине, околоплодных водах и плаценте [9–13].

Предполагается, что обнаружение отдельных видов бактерий в меконии (таких как кишечная палочка, энтерококк фекальный и эпидермальный стафилококк) может быть результатом их проникновения через кровоток матери. Гипотеза транслокации была

подтверждена тем фактом, что из пуповинной крови были выделены бактерии родов *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* и *Propionibacterium* [14]. Наиболее распространенными типами бактерий, выделенными из мекония, были *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* [15]. Согласно многочисленным данным, микрофлора матери во время беременности может определять развитие атопических и аутоиммунных фенотипов у потомства и влиять на иммунитет ребенка и предрасположенность к заболеваниям [16].

РОДЫ И ПЕРИОД НОВОРОЖДЕННОСТИ

В процессе родов новорожденные подвергаются воздействию широкого спектра микроорганизмов, которые уже более значительно способствуют колонизации кишечника. Способ родоразрешения влияет на состав микробиоты кишечника младенца, поэтому микробиота кишечника новорожденного будет во многом похожа на микробиоту, с которой он столкнулся во время родов. У младенцев, рожденных вагинальным путем, микробиом кишечника состоит из случайной смеси микроорганизмов, в основном передаваемых из кишечника матери и других вторичных источников, таких как ротовая полость и влагалище [17–19]. Чаще всего выявляются представители родов *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Clostridium* и *Escherichia* [20–24]. Это сообщество микробов отличается от сообщества небеременных женщин, поскольку вагинальный микробиом меняется во время беременности [25]. Например, у здоровых беременных по сравнению с небеременными отмечается более низкое разнообразие бактерий во влагалище и более высокий уровень *Lactobaccillus*, *Clostridiales*, *Bacteroidales* и *Actinomycetale* [26].

Младенцы, рожденные путем кесарева сечения, как правило, содержат в своем кишечном микробиоме больше видов *Klebsiella*, *Clostridium*, *Enterobacter*, *Staphylococcus* и других условно-патогенных микроорганизмов, потенциально происходящих из кожи, полости рта и больничной среды [17, 21, 22, 27]. Со временем микробиом младенцев, рожденных с помощью кесарева сечения, становится похожим на микробиом детей, рожденных естественным путем. Значительное сходство наблюдается уже в возрасте от 6 месяцев до 1 года. Хотя в некоторых исследованиях показано, что различия в конкретных признаках и видах микроорганизмов могут сохраняться у некоторых детей до 2 лет [17, 27, 28].

ВЛИЯНИЕ ПИТАНИЯ НА СТАНОВЛЕНИЕ МИКРОБИОТЫ В ПЕРВЫЕ ГОДЫ ЖИЗНИ РЕБЕНКА

В раннем младенчестве (1–6 месяцев) профиль микробиома меняется. На этом этапе большое влияние оказывает способ кормления. Грудное молоко не стерильно, оно содержит до 600 видов различных бактерий, численность которых в 1 мл молока достигает 10^3 – 10^4 . Большую часть бактерий грудного молока составляют бактерии родов *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Weissella*, *Bifidobacterium*. Кроме того, в грудном молоке могут присутствовать грамотрицательные бактерии *Serratia*, *Pseudomonas*, а также типичные представители микробиома полости рта — *Veillonella*, *Leptotrichia*, *Prevotella* [29]. Таким образом, строгие анаэробы, такие как виды из родов *Bifidobacterium*, *Bacteroides* и *Clostridium*, становятся доминирующими, в то время как факультативные анаэробные микроорганизмы, такие как виды из рода *Escherichia*, сокращаются в количестве [5].

Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, имеют более низкий уровень *Bifidobacterium* и *Bacteroides*, чаще колонизируются представителями родов *Collinsella*, *Enterococcus*, *Escherichia* и *Clostridium* [30, 31].

В среднем периоде младенчества, который длится с 6 до 12 месяцев, вводится прикорм, что способствует увеличению разнообразия микробиома. Это связано с тем, что ребенок переходит от питания только грудным молоком к более разнообразному рациону [32]. В этот период в организме малыша увеличивается количество бактерий родов *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Roseburia*, *Anaerostipes* и других анаэробов, которые способны перерабатывать сложные крахмалы и волокна, входящие в состав твердой пищи. Хотя отлучение от груди является важным этапом, который влияет на разнообразие микробиома [33–35], этот процесс происходит как у детей, находящихся на грудном вскармливании, так и у детей, которые питаются искусственными смесями. Причина этого в том, что новая твердая пища открывает новые возможности для колонизации микробами, создавая новые питательные ниши [36].

В период позднего младенчества и раннего детства, с 12 до 24 месяцев, микробиом кишечника продолжает развиваться [32]. Это происходит из-за изменений в рационе питания по мере того, как рацион ребенка становится более разнообразным. Примерно к

2–3 годам микробиом кишечника стабилизируется и у некоторых детей неотличим от микробиома взрослого человека, характеризующегося преобладанием родов *Bacteroides* и *Faecalibacterium*, а также представителей семейства *Lachnospiraceae* [36].

ДЕТСТВО И ПОДРОСТКОВЫЙ ПЕРИОД

Половое созревание — это важный период в жизни, который характеризуется глубокими физиологическими изменениями. Эти изменения, затрагивающие физическое развитие, во многом обусловлены гормональными процессами и сопровождаются психологической адаптацией. Таким образом, подростковый возраст дает возможность оценить потенциальное влияние гормонов на микробиоту кишечника [37]. В исследовании 2020 года было установлено, что у детей, не достигших половой зрелости, чаще встречаются представители следующих групп:

- *Clostridiales*;
- *Pasteurellales*;
- *Clostridiaceae*;
- *Coprobacillus*;
- *Haemophilus*.

Эти микроорганизмы встречаются гораздо чаще у детей, не достигших половой зрелости, чем у достигших.

У подростков, достигших половой зрелости, часто обнаруживаются представители класса *Betaproteobacteria* и порядка *Burkholderiales*. Они встречаются у них гораздо чаще, чем у подростков, не достигших этого состояния [38].

В другом исследовании сообщалось, что количество бактерий рода *Coprobacillus* больше у представителей мужского пола, что может быть связано с влиянием половых гормонов. Все микроорганизмы из рода *Coprococcus* способствуют выработке короткоцепочечных жирных кислот [39]. Таким образом, вполне вероятно, что у подростков количество бактерий, вырабатывающих короткоцепочечные жирные кислоты, увеличивается, что способствует экспрессии гена лептина, который, в свою очередь, активирует гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось и приводит к половому созреванию.

ВЗРОСЛЫЕ

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ МИКРОБИОТУ ВЗРОСЛЫХ

Рассмотрение данной возрастной группы включает людей с периода юности до

среднего возраста включительно. Факторы, определяющие разнообразие человеческой микробиоты, крайне многочисленны. Среди них есть те, на которые невозможно повлиять (немодифицируемые): возраст, раса и этнос, генетические особенности; и те, на которые в той или иной мере можно воздействовать (модифицируемые): диета, образ жизни, состояние здоровья, социально-экономический статус, место проживания, культурно-национальные аспекты, факторы окружающей среды и т.д. [6, 40–43]. Для зрелого возраста не характерны специфические изменения здоровой микрофлоры [5], также взрослые люди обладают условно установившимися морфофункциональными и физиологическими характеристиками, которые вместе с немодифицируемыми факторами создают постоянный фон состояния организма для каждого индивида, поэтому целесообразно изучать влияния модифицируемых факторов на состав микрофлоры, которые в данной ситуации будут оказывать динамический эффект как на макро-, так и на микроорганизм.

ДИЕТА

Диета, привычная индивиду, в долгосрочной перспективе способна формировать разнообразие видов микроорганизмов, обитающих в ЖКТ.

Белок. В зависимости от вида белка его влияние на микробиоту не одинаково. В целом употребление животного белка менее благоприятно сказывается на состоянии ЖКТ по сравнению с растительным белком. Так, диеты с высоким содержанием растительного белка показали увеличение количества полезных *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, уменьшение неблагоприятно влияющих на ЖКТ бактерий видов *Bacteroides fragilis* и *Clostridium perfringens*. Богатство животного белка в рационе проявилось увеличением *Bacteroides*, *Alistipes*, *Bilophila* и уменьшением полезных бактерий *Lactobacillus* spp., *Roseburia* spp. и *E. rectale* [44, 45].

Жир. Наличие большого количества жиров в рационе ведет к увеличению количества типа *Firmicutes* и уменьшению *Bacteroidetes*, также увеличилось количество бактерий из таксонов *Enterobacteriaceae*, *Escherichia*, *Klebsiella* и *Shigella* [44]. Высокое содержание насыщенных жиров привело к непосредственному увеличению количества *Faecalibacterium prausnitzii* и снижению бактериального богатства [45], диета с высоким содержанием мононенасыщенных жиров показала повышение

разнообразия и увеличение содержания представителей семейства *Lachnospiraceae* [46].

Клетчатка. Пищевые волокна активно метаболизируются кишечной микрофлорой, одним из продуктов такой деятельности являются короткоцепочечные жирные кислоты, которые являются питательным субстратом эпителия кишечника и помимо общего благоприятного воздействия на кишечник способны влиять на регуляцию генов, пролиферацию и воспалительные процессы в кишечнике [45]. Диеты с высоким содержанием клетчатки положительно сказываются на разнообразии микрофлоры, обогащается тип *Bacteroidetes* и обедняется *Firmicutes*, увеличивается число бактерий родов *Prevotella*, *Treponema*, *Xylanibacter*, *Roseburia*, *Blautia*, некоторых видов *Eubacterium*, *Faecalibacterium* [5, 44, 47].

Западная диета. Западная диета состоит из блюд, богатых жирами, сахарами, крахмалом, красным мясом и бедных сложными углеводами, клетчаткой. Такой рацион приводит к относительно сниженному микробному разнообразию [48]. В кишечнике возрастает доля типов *Firmicutes* и *Mollicutes*, уменьшается *Bacteroidetes* [44, 45]. Снижается количество представителей родов *Bifidobacteria* и *Lactobacilli*, численно растут бактерии *Enterobacteria* [49]. В целом западная диета связана с риском воспаления, сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми проблемами, ожирением и метаболическим синдромом [45].

Средиземноморская диета. Средиземноморская диета подразумевает рацион, богатый фруктами, зеленью и овощами, цельнозерновыми культурами, из мяса преобладают птица и рыба, последняя богата ненасыщенными жирными кислотами. На фоне такого питания увеличивалось присутствие *Bacteroidetes*, число *Prevotella* и некоторых *Firmicutes*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Prevotella*, отмечалось снижение уровня *Clostridium*, *Ruminococcus* и *Coprococcus* [49–52]. Разнообразие микрофлоры значительно выше по сравнению с микробиомом приверженцев западной диеты [45]. Средиземноморская диета в общем считается здоровой, отмечены положительные влияния на коррекцию избыточного веса, воспаление, нормализацию липидного профиля [49, 50].

ВЛИЯНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА НОРМАЛЬНУЮ МИКРОФЛОРУ ВЗРОСЛОГО ЧЕЛОВЕКА

Наиболее известным классом препаратов, вызывающих изменения микрофлоры, явля-

ются антибиотики. При этом антибиотикотерапия направлена не только на патогенные микроорганизмы, но и на ассоциированные с организмом микробные сообщества в кишечнике, оказывая долгосрочное негативное влияние на микробное сообщество кишечника даже после прекращения приема антибиотиков. Терапевтические дозы антибиотиков предназначены, как правило, для минимизации таких эффектов, как снижение общей массы бактерий, но, несмотря на эти усилия, некоторые подгруппы микробиоты могут сместиться в сторону увеличения колонизации условно-патогенными микроорганизмами, такими как *Clostridium difficile* и *Candida albicans* [53]. Изменения в иммунитете кишечника повышают восприимчивость организма к инфекциям, вызываемым патогенами. Также изменения в структуре и функциях микробиоты кишечника после лечения антибиотиками создают метаболическую среду, благоприятную для прорастания и колонизации *C. difficile* и связанной с этим инфекционной диареи [54].

Помимо антибиотиков также могут влиять на состав микробиома человека ингибиторы H⁺, K⁺-АТФазы. Из-за снижения выработки кислоты и, следовательно, повышения pH просвета они изменяют флору желудка у хронических пациентов, а также увеличивают частоту избыточного роста мелких бактерий [55]. В другом исследовании, посвященном людям с сахарным диабетом 2-го типа, было продемонстрировано, что введение метформина сильно изменяет микробиом кишечника [56].

ВЛИЯНИЕ ДРУГИХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА МИКРОФЛОРУ

Домашние животные. Помимо лекарств, наши питомцы и взаимодействие с ними также могут воздействовать на состав микробиома человека. Домашние животные становятся своеобразным мостом между окружающим миром и людьми, которые с ними живут. Однако данное влияние в течение длительного времени достоверно не исследовалось и оставалось неизвестным.

В исследовании, проведенном в 2020 году, было обнаружено, что в микробиоме кишечника людей, живущих с домашними животными, и людей, у которых нет питомцев, не наблюдается значительных различий в основных типах бактерий. В обоих случаях преобладали *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes*.

Однако на уровне видов бактерий, относящихся к типу *Firmicutes*, были выявлены некоторые отличия. Так, например, *Lactobacillus gasseri* и *Bacteroides cellulosilyticus* оказались более распространены у тех, кто не имеет домашних животных. В то же время у владельцев питомцев было обнаружено большее количество *Clostridium oroticum* и *Akkermansia muciniphila*.

Известно, что вид *Akkermansia muciniphila*, обнаруженный в большем количестве у владельцев животных, играет важную роль в формировании слизисто-эпителиального барьера ЖКТ, увеличивая толщину слоя слизи.

Несмотря на выявленные изменения в составе бактерий типа *Firmicutes*, нельзя однозначно утверждать, что наличие домашних животных оказывает значительное влияние на микробиом взрослых хозяев [57].

Курение. Табачный дым содержит токсичные компоненты (никотин, полиароматические углеводороды, альдегиды, тяжелые металлы), которые нарушают баланс кишечной микробиоты. Эти вещества влияют на окислительный стресс, целостность слизистого барьера, pH кишечника и экспрессию иммунных белков, что способствует дисбиозу [58]. У курильщиков повышено содержание *Bacteroidetes* и снижено количество *Firmicutes* и *Proteobacteria* по сравнению с некурящими [59]. Также курение связано с уменьшением полезных бактерий (например, *Faecalibacterium prausnitzii*), что повышает риск воспалительных заболеваний кишечника [60]. Имеются гипотезы, что отказ от курения и переход на менее вредные альтернативы (например, вдыхание аэрозоля, который образуется при использовании систем нагревания табака) могут частично восстановить микробный баланс, однако ключевым остается дальнейшее изучение молекулярных механизмов этих процессов [61].

Стресс. В последние годы появляется все больше доказательств того, что между микробиомом кишечника и мозгом существуют пути двунаправленной связи, и недавние исследования показали, что эта связь осуществляется посредством различных процессов, включая блуждающий нерв, передачу сигналов кишечных гормонов, воспалительные процессы и выработку нейротрансмиттеров [62, 63]. Таким образом, стресс, как реальный, так и предполагаемый, может влиять на эту двустороннюю связь, способствуя развитию дисбактериоза и повышая вероятность возникновения заболеваний [64, 65]. Например,

стресс может запустить реакцию «бей–беги», увеличивая выработку кортикотропин-рилизинг-гормона и катехоламинов в центральной нервной системе. Эти вещества, в свою очередь, оказывают влияние на функционирование кишечного микробиома [65, 66]. Вместе с тем процессы, возникающие в ответ на стрессовые ситуации и сопровождающиеся выделением микробных веществ, таких как триптофан или серотонин, могут приводить к дисбактериозу кишечника, увеличению его проницаемости и высвобождению некоторых нейротрансмиттеров, ассоциированных с определенными заболеваниями [67]. Исследования также продемонстрировали, что в условиях отсутствия стресса и во время практик, направленных на его снижение, таких как медитация, микробиота начинает активно вырабатывать короткоцепочечные жирные кислоты и запускает процессы, направленные на борьбу с воспалением. Это также подчеркивает негативное воздействие стресса на функционирование и здоровье кишечника [65, 68].

ОБЩЕНЫЕ СВЕДЕНИЯ

О МИКРОБИОТЕ ВЗРОСЛЫХ ЛЮДЕЙ

Firmicutes и *Bacterioidetes* — наиболее распространенные таксоны у взрослых [6, 69], у детей и пожилых наряду с ними также стоят актинобактерии, бета-протеобактерии и дельта-протеобактерии. С возрастом снижается относительное количество *Actinobacteria*, наблюдается характерное доминирование *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Clostridiaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Bifidobacterium* (бактерии, свойственные детям, обладающие противовоспалительными свойствами; их количество снижается с возрастом) и *Lachnospiraceae* [70]. Состав грибного царства достигает зрелости у взрослых людей и характеризуется доминированием типов *Ascomycota*, *Basidiomycota* и *Zygomycota*. В здоровой кишечной микробиоте наиболее распространенными родами являются *Candida*, *Saccharomyces* и *Cladosporium* [71, 72]. Вирусная популяция ЖКТ представлена преимущественно бактериофагами, поражающими бактерии, в меньшей степени вирусами, тропными к клеткам человека, археям, клеткам растений (последние, вероятно, транзитные и попадают в тело с едой) [73]. Наиболее многочисленные таксоны вирусов пищеварительного тракта человека — порядок *Caudovirales*, расформированный в 2021 году на семейства: *Ackermannviridae*, *Chaseviridae*, *Herelleviridae*, *Demereciviridae*, *Drexelviridae*,

Autographiviridae, *Microviridae*; порядок *CrAssphage*. Рассматривая возрастные изменения, отмечают колебания в соотношении бактериофаги / эукариотические вирусы и бактерии/вирусы, которые продолжают примерно до двух лет, далее идет стабилизация и достижение довольно устойчивого состава во взрослом возрасте. Вирусный состав зрелых людей богат фагами — *Caudovirales*, *Microviridea*, значительно меньше обнаруживаются эукариотические вирусы — *Anelloviruses*, *Herpesviruses*, *Adenoviruses*, *Rotaviruses* и др. [74]. Альфа-разнообразие (таксономическое богатство) кишечника значительно меняется в младенчестве и младшем детском возрасте (рассмотрено выше), однако процесс созревания микробиоты может продолжаться до окончания подросткового возраста, причем значима роль индивидуальных особенностей развития у детей. Во взрослом возрасте микрофлора приобретает стабильность, в пожилом возрасте разнообразие увеличивается [70] или уже остается условно стабильным [75].

ПОЖИЛОЙ И СТАРЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ, ДОЛГОЖИТЕЛИ

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ МИКРОБИОТУ

Чтобы говорить об изменении кишечной микробиоты данной возрастной группы, надо выделить основные факторы, способные влиять на состояние как макроорганизма, так и микроорганизмов, населяющих его в соответствующем возрастном диапазоне. Наиболее значимы: диета, состояние здоровья и наличие заболеваний, их медикаментозная поддержка, неизбежное старение тела и соответствующее изменение метаболизма, особенности социального статуса и положения, качества жизни. Естественно, расовая и этническая принадлежность, постоянное проживание в определенном географическом регионе, собственные привычки и образ жизни слабо связаны с возрастными факторами и больше определяют индивидуальные характеристики микробиоты человека [6].

Диета — один из факторов, способных влиять на состав микробиоты кишечника у пожилых людей [76, 77]. Изменение пищевых привычек связано со снижением или потерей вкуса и запаха, трудностями при жевании и глотании, обусловленными анатомо-физиологическими, иногда психологическими возрастными изменениями. Эти состояния часто приводят к предпочтению продуктов, богатых

сахарами и жирами, что снижает потребление продуктов растительного происхождения [6]. Немаловажную роль играют социально-экономические аспекты: доступность качественных продуктов, возможность осуществления кулинарной обработки, контроль за рационом и др.

Влияние состояния здоровья проявляется в том, что изменение микробного разнообразия связано с ухудшением параметров здоровья. Существует корреляция между характером кишечной микробиоты и наличием воспалительного процесса в организме [78–80], хотя трудно сказать, что является первопричиной — состав микроорганизмов или состояние человека. Вероятно, ряд возрастных изменений способствует смене состава микрофлоры, а тот, в свою очередь, усиливает неблагоприятные старческие перестройки, в том числе склонность к воспалительным процессам в организме. Отдельно стоит отметить болезни, которые не обязательно связаны с возрастом. Воспалительные заболевания ЖКТ, болезни с нарушением всасывания, метаболизма и многое другое так или иначе будут оказывать влияние на состояние микробиоты. Многие лекарственные средства также изменяют кишечное разнообразие, широко известна роль антибиотиков в возникновении дисбиозов [81, 82].

Старение — процесс, приводящий в итоге к общему снижению физиологических функций организма [6]. Для ЖКТ эти изменения проявляются в дегенерации местной нервной системы, изменении эпителия — его секреторно-защитной функции, нарушении моторики, старении местной лимфоидной ткани, что суммарно способствует развитию желудочно-кишечных патологий [83], что также приводит к изменению микробиоты кишечника.

ОБЩЕНЫЕ СВЕДЕНИЯ О МИКРОБИОТЕ

Bacteroidetes и *Firmicutes* по-прежнему доминируют в микробиоте кишечника пожилых людей, но имеются изменения их соотношений [84]. У лиц старше 70 лет наблюдается увеличение относительной численности *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* [70, 85], причем преимущественно на фоне уменьшения количества *Firmicutes* [6]. В исследовании, проведенном в Ирландии [85], наиболее распространенный род у людей старше 65 лет — *Faecalibacterium*, за ними следуют *Ruminococcus*, *Roseburia* и бифидобактерии. В работах с японским населением наиболее представленные рода у лиц пожилого и старческого возраста — *Megamonas* и *Peptoniphilus*.

В этом же исследовании были обнаружены бактерии, свойственные ротовой полости, а не кишечнику, — *Porphyromonas*, *Treponema*, *Fusobacterium* и *Pseudoramibacter*, что объясняется снижением функциональных, в том числе барьерных, характеристик ЖКТ [70]. Исследования, проведенные в Италии [86], выявили следующие изменения микрофлоры людей преклонного возраста среди типа *Firmicutes*: количество представителей кластера XIVa *Clostridium* уменьшается, в том числе за счет снижения содержания *Ruminococcus obeum*, *Roseburia intestinalis*, *Eubacterium ventriosum*, *Eubacterium rectale*, *Eubacterium hallii*, снижены значения *Papillibacter cinnamovorans*, *Faecalibacterium prausnitzii* (из кластера IV *Clostridium*), *Akkermansia muciniphila* и бифидобактерий, в то же время количество *Anaerotruncus colihominis* (кластер *Clostridium* IV) и *Eubacterium limosum* (*Clostridium* XV) увеличивается, все перечисленные виды являются продуцентами бутирата, представители рода *Bacillus* увеличиваются в количестве, растет число протеобактерий, включающих множество патобионтов. Среди грибов преимущественно наблюдают рода *Candida* (преобладают), *Penicillium*, *Saccharomyces* и *Aspergillus* [87, 88]. Согласно исследованию жителей Сардинии [75], проживших 99 лет и более, у долгожителей наблюдали снижение количества *Firmicutes*, увеличение распространенности протеобактерий, на уровне родов было уменьшено содержание представителей *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Corprococcus*, *Dorea*, но отмечено обогащение *Bifidobacterium*, *Methanobrevibacter*, *Pyramidobacter*, *Synergistes* и *Escherichia*. В другой работе [84] замечено повышение количества *Eubacterium limosum*, *Akkermansia* и патобионтов, преимущественно за счет представителей протеобактерий. В целом для пожилых людей характерны уменьшение обилия видов, продуцирующих бутират (некоторые виды кластеров *Clostridium* IV, XIVa, XV) [6], и представителей, обладающих противовоспалительными свойствами (*Faecalibacterium prausnitzii*, виды рода бифидобактерии [70, 86]), наличие потенциальных патогенов [89–93]. Следует отметить важность выработки короткоцепочечных жирных кислот, поскольку они обеспечивают снижение pH, защиту от избыточного роста патогенных микроорганизмов, стимуляцию роста симбионтов из типа *Firmicutes*, нормальную моторику кишечника, пролиферацию и дифференциацию клеток, выработку гормонов, питание энтероцитов, модуляцию

иммунного ответа путем ингибирования выработки воспалительных медиаторов [6]. Рост грибов *C. albicans* постоянно наблюдается при многих заболеваниях кишечника, дыхательных путей, печени и др. [3], что предполагает не последнюю его роль в ухудшении состояния здоровья, а также грибок способен угнетать рост некоторых родов бактерий кишечника [94]. Описанные изменения связаны с повышенным воспалительным статусом пожилых людей и усугублением многих соматических болезней с возрастом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиота человека — это сложная и изменчивая экосистема, тесно связанная с макроорганизмом через взаимодействия. Этот микробно-тканевый комплекс играет ключевую роль в поддержании гомеостаза, но его изучение сопряжено с множеством трудностей.

Современные исследования в области метагеномного секвенирования и биоинформатики сделали значительный шаг вперед, но данные о микробиоте остаются неоднородными и переменчивыми. В детстве и младенчестве можно выявить относительно стабильные закономерности формирования микробиоты, такие как влияние типа вскармливания и приема антибиотиков. Однако у взрослых и пожилых людей состав микробиоты становится очень индивидуальным. Это связано с множеством факторов, включая:

- образ жизни (питание, физическая активность, стресс);
- сопутствующие заболевания (метаболический синдром, аутоиммунные расстройства);
- внешние воздействия (прием лекарств, экология, географическое положение).

Анализ показал, что возрастные изменения микробиоты происходят нелинейно. В детстве она активно формируется, в зрелом возрасте стабилизируется, а в пожилом — теряет разнообразие из-за иммунного старения. Однако эти тенденции не всегда одинаковы: высокая вариабельность между людьми затрудняет создание четких возрастных классификаций.

Перспективы исследований можно разделить на три группы.

1. Изучение многофакторности. Необходимо системно оценить влияние различных факторов, таких как диета и генетика, на формирование микробиоты.

2. Фокус на пожилых людях. Большинство исследований касаются детей и молодых взрослых, тогда как данные о микробиоте пожилых людей остаются фрагментарными и противоречивыми.
3. Стандартизация методов. Разработка единых протоколов сбора и анализа данных поможет снизить вариативность, вызванную различиями в методиках.

Таким образом, микробиота остается динамичной и уникальной для каждого человека системой. Это требует отказа от упрощенных моделей в пользу комплексных междисциплинарных исследований. Только такой подход позволит полностью раскрыть ее потенциал для прогнозирования заболеваний и разработки персонализированных терапий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016;19,14(8):e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>.
2. Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю. и др. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования. *РМЖ.* 2017;17:1244–1247.
3. Zhang F., Aschenbrenner D., Yoo J.Y., Zuo T. The gut mycobiome in health, disease, and clinical applications in association with the gut bacterial microbiome assembly. *Lancet Microbe.* 2022;3(12):e969–e983. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00203-8](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00203-8).
4. Shkoporov A.N., Hill C. Bacteriophages of the human gut: the “Known Unknown” of the microbiome. *Cell Host Microbe.* 2019;25:195–209. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.017>.
5. Кайбышева В.О., Жарова М.Е., Филимендикова К.Ю., Никонов Е.Л. Микробиом человека: возрастные изменения и функции. *Доказательная гастроэнтерология.* 2020;9(2):42–55.
6. Mangiola F., Nicoletti A., Gasbarrini A., Ponziani F.R. Gut microbiota and aging. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(21):7404–7413. https://doi.org/10.26355/eurev_201811_16280.
7. Knights D., Ward T.L., McKinlay C.E. et al. Rethinking “enterotypes”. *Cell Host Microbe.* 2014;16(4):433–7. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.09.013>.
8. Salazar N., Arbolea S., Valdés L. et al. The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations. *Front Genet.* 2014;5:406. <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00406>.
9. Jung E., Romero R., Yoon B.H. et al. Bacteria in the amniotic fluid without inflammation: early colonization vs. contamination. *J Perinat Med.* 2021;49(9):1103–1121. <https://doi.org/10.1515/jpm-2021-0191>.
10. Romero R., Gervasi M.T., DiGiulio D.B. et al. Are bacteria, fungi, and archaea present in the midtrimester amniotic fluid? *J Perinat Med.* 2023;51(7):886–890. <https://doi.org/10.1515/jpm-2022-0604>.
11. Stupak A., Gęca T., Kwaśniewska A. et al. Comparative Analysis of the Placental Microbiome in Pregnancies with Late Fetal Growth Restriction versus Physiological Pregnancies. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):6922. <https://doi.org/10.3390/ijms24086922>.
12. Campisciano G., Quadrifoglio M., Comar M. et al. Evidence of bacterial DNA presence in chorionic villi and amniotic fluid in the first and second trimester of pregnancy. *Future Microbiol.* 2021;16:801–810. <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0243>.
13. Sharlandjieva V., Beristain A.G., Terry J. Assessment of the human placental microbiome in early pregnancy. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1096262. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1096262>.
14. Bartnicka A., Gałęcka M., Mazela J. Wpływ czynników prenatalnych i postnatalnych na mikrobiotę jelitową noworodków. The impact of perinatal and postnatal factors on composition of the intestinal microbiota in infants. *Stand. Med. Pediatr.* 2016;13:112–116.
15. Tapiainen T., Paalanen N., Tejesvi M.V. et al. Maternal influence on the fetal microbiome in a population-based study of the first-pass meconium. *Pediatr Res.* 2018;84(3):371–379. <https://doi.org/10.1038/pr.2018.29>.

16. Nyangahu D.D., Jaspan H.B. Influence of maternal microbiota during pregnancy on infant immunity. *Clin Exp Immunol.* 2019;198(1):47–56. <https://doi.org/10.1111/cei.13331>.
17. Shao Y., Forster S.C., Tsaliki E. et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature.* 2019;574(7776):117–121. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1560-1>.
18. Ferretti P., Pasolli E., Tett A. et al. Mother-to-Infant Microbial Transmission from Different Body Sites Shapes the Developing Infant Gut Microbiome. *Cell Host Microbe.* 2018;24(1):133–145.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.06.005>.
19. Podlesny D., Fricke W.F. Strain inheritance and neonatal gut microbiota development: A meta-analysis. *Int J Med Microbiol.* 2021;311(3):151483. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2021.151483>.
20. Robertson R.C., Manges A.R., Finlay B.B., Prendergast A.J. The Human Microbiome and Child Growth — First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol.* 2019;27(2):131–147. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.09.008>.
21. Xiao L., Zhao F. Microbial transmission, colonisation and succession: from pregnancy to infancy. *Gut.* 2023;72(4):772–786. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328970>.
22. Enav H., Bäckhed F., Ley R.E. The developing infant gut microbiome: A strain-level view. *Cell Host Microbe.* 2022;30(5):627–638. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.04.009>.
23. Roswall J., Olsson L.M., Kovatcheva-Datchary P. et al. Developmental trajectory of the healthy human gut microbiota during the first 5 years of life. *Cell Host Microbe.* 2021;29(5):765–776.e3. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.02.021>.
24. Zhang C., Li L., Jin B. et al. The Effects of Delivery Mode on the Gut Microbiota and Health: State of Art. *Front Microbiol.* 2021;12:724449. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.724449>.
25. Freitas A.C., Chaban B., Bocking A. et al. The vaginal microbiome of pregnant women is less rich and diverse, with lower prevalence of Mollicutes, compared to non-pregnant women. *Sci Rep.* 2017;7(1):9212. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07790-9>.
26. Romero R., Dey S.K., Fisher S.J. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science.* 2014;345(6198):760–5. <https://doi.org/10.1126/science.1251816>.
27. Chu D.M., Ma J., Prince A.L. et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med.* 2017;23(3):314–326. <https://doi.org/10.1038/nm.4272>.
28. Bokulich N.A., Chung J., Battaglia T. et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med.* 2016;8(343):343ra82. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad7121>.
29. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C. et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut.* 2014;63(4):559–66. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303249>.
30. Mueller N.T., Bakacs E., Combellick J. et al. The infant microbiome development: Mom matters. *Trends Mol Med.* 2015;21(2):109–117. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.12.002>.
31. Di Guglielmo M.D., Franke K.R., Robbins A., Crowley E.L. Impact of early feeding: Metagenomics analysis of the infant gut microbiome. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:816601. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.816601>.
32. Ma J., Li Z., Zhang W. et al. Comparison of gut microbiota in exclusively breast-fed and formula-fed babies: a study of 91 term infants. *Sci Rep.* 2020;10(1):15792. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72635-x>.
33. Wernroth M.L., Peura S., Hedman A.M. et al. Development of gut microbiota during the first 2 years of life. *Sci Rep.* 2022;12(1):9080. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13009-3>.
34. Homann C.M., Rossel C.A.J., Dizzell S. et al. Infants' first solid foods: Impact on gut Microbiota development in two intercontinental cohorts. *Nutrients.* 2021;13(8):2639. <https://doi.org/10.3390/nu13082639>.
35. McKeen S., Roy N.C., Mullaney J.A. et al. Adaptation of the infant gut microbiome during the complementary feeding transition. *PLoS One.* 2022;17(7):e0270213. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270213>.
36. Nunez H., Nieto P.A., Mars R.A. et al. Early life gut microbiome and its impact on childhood health and chronic conditions. *Gut Microbes.* 2025;17(1):2463567. <https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2463567>.
37. Kundu P., Blacher E., Elinav E., Pettersson S. Our gut microbiome: the evolving inner self. *Cell.* 2017;171(7):1481–93.
38. Yuan X., Chen R., Zhang Y. et al. Gut microbiota: effect of pubertal status. *BMC Microbiol.* 2020;20(1):334. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02021-0>.
39. Lin H., An Y., Hao F. et al. Correlations of fecal Metabonomic and Microbiomic changes induced by high-fat diet in the pre-obesity state. *Sci Rep.* 2016;6:21618.
40. Zuo T., Sun Y., Wan Y. et al. Human-Gut-DNA Virome Variations across Geography, Ethnicity, and Urbanization. *Cell Host Microbe.* 2020;28(5):741–751.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.08.005>.
41. Shkoporov A.N., Clooney A.G., Sutton T.D.S. et al. The Human Gut Virome Is Highly Diverse, Stable, and Individual Specific. *Cell Host Microbe.* 2019;26(4):527–541.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.09.009>.
42. Bibbò S., Ianiro G., Giorgio V. et al. The role of diet on gut microbiota composition. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(22):4742–4749.
43. Wu X., Xia Y., He F. et al. Intestinal mycobacteria in health and diseases: from a disrupted equilibrium to clinical opportunities. *Microbiome.* 2021;9(1):60. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01024-x>.

44. Beam A., Clinger E., Hao L. Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota. *Nutrients*. 2021;13(8):2795. <https://doi.org/10.3390/nu13082795>.
45. Dong T.S., Gupta A. Influence of Early Life, Diet, and the Environment on the Microbiome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(2):231–242. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.08.067>.
46. Menni C., Zierer J., Pallister T. et al. Omega-3 fatty acids correlate with gut microbiome diversity and production of N-carbamylglutamate in middle aged and elderly women. *Sci Rep*. 2017;7(1):11079. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10382-2>.
47. Sonnenburg E.D., Sonnenburg J.L. Starving our microbial self: the deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates. *Cell Metab*. 2014;20(5):779–786. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.07.003>.
48. Gupta V.K., Paul S., Dutta C. Geography, ethnicity or subsistence-specific variations in human microbiome composition and diversity. *Front Microbiol*. 2017;8:1162. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01162>.
49. Singh R.K., Chang H.W., Yan D. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*. 2017;15(1):73. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>.
50. Koloverou E., Panagiotakos D.B., Pitsavos C. et al. Adherence to Mediterranean diet and 10-year incidence (2002–2012) of diabetes: correlations with inflammatory and oxidative stress biomarkers in the ATTICA cohort study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(1):73–81. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2672>.
51. Garcia-Mantrana I., Selma-Royo M., Alcantara C., Collado M.C. Shifts on Gut Microbiota Associated to Mediterranean Diet Adherence and Specific Dietary Intakes on General Adult Population. *Front Microbiol*. 2018;9:890. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00890>.
52. Pagliai G., Russo E., Niccolai E. et al. Influence of a 3-month low-calorie Mediterranean diet compared to the vegetarian diet on human gut microbiota and SCFA: the CARDIVEG Study. *Eur J Nutr*. 2020;59(5):2011–2024. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02050-0>.
53. Cresci G.A., Bawden E. Gut Microbiome: What We Do and Don't Know. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(6):734–46. <https://doi.org/10.1177/0884533615609899>.
54. Theriot C.M., Koenigsnecht M.J., Carlson P.E. et al. Antibiotic-induced shifts in the mouse gut microbiome and metabolome increase susceptibility to *Clostridium difficile* infection. *Nature Comm*. 2014;5:3114. <https://doi.org/10.1038/ncomms4114>.
55. Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(6):504–508. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.12.022>.
56. Wu H., Esteve E., Tremaroli V. et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med*. 2017;23(7):850–858. <https://doi.org/10.1038/nm.4345>.
57. Kates A.E., Jarrett O., Skarlupka J.H. et al. Household Pet Ownership and the Microbial Diversity of the Human Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:73. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00073>.
58. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Башкина О.А. и др. Сигаретный дым и кишечная микробиота — что мы знаем? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;3:134–143. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-211-3-134-143>.
59. Lee S.H., Yun Y., Kim S.J. et al. Association between cigarette smoking status and composition of gut microbiota: population-based cross-sectional study. *J Clin Med*. 2018;7:282. <https://doi.org/10.3390/jcm7090282>.
60. de Souza H.S., Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:13–27. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186>.
61. Bentley M.C., Almstetter M., Arndt D. et al. Comprehensive chemical characterization of the aerosol generated by a heated tobacco product by untargeted screening. *Anal Bioanal Chem*. 2020;412(11):2675–2685. <https://doi.org/10.1007/s00216-020-02502-1>.
62. Tillisch K., Labus J.S. Neuroimaging the microbiome-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol*. 2014;817:405–416. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_18.
63. Mohajeri M.H., La Fata G., Steinert R.E., Weber P. Relationship between the gut microbiome and brain function. *Nutr Rev*. 2018;76(7):481–496. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy009>.
64. Tetel M.J., de Vries G.J., Melcangi R.C. et al. Steroids, stress and the gut microbiome-brain axis. *J Neuroendocrinol*. 2018;30(2). <https://doi.org/10.1111/jne.12548>.
65. Foster J.A., Rinaman L., Cryan J.F. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress*. 2017;7:124–136. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2017.03.001>.
66. Mayer E.A., Hsiao E.Y. The Gut and Its Microbiome as Related to Central Nervous System Functioning and Psychological Well-being: Introduction to the Special Issue of Psychosomatic Medicine. *Psychosom Med*. 2017;79(8):844–846. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000525>.
67. Liu H.N., Wu H., Chen Y.Z. et al. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2017;49(4):331–337. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.01.142>.
68. Rea K., Dinan T.G., Cryan J.F. The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neu-*

- robiol Stress. 2016;4:23–33. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.03.001>.
69. Arora T., Bäckhed F. The gut microbiota and metabolic disease: current understanding and future perspectives. *J Intern Med*. 2016;280(4):339–49. <https://doi.org/10.1111/joim.12508>.
 70. Odamaki T., Kato K., Sugahara H. et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol*. 2016;16:90. <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0708-5>.
 71. Nash A.K., Auchtung T.A., Wong M.C. et al. The gut mycobiome of the Human Microbiome Project healthy cohort. *Microbiome*. 2017;5(1):153. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0373-4>.
 72. Hallen-Adams H.E., Kachman S.D., Kim J. et al. Fungi inhabiting the healthy human gastrointestinal tract: A diverse and dynamic community. *Fungal Ecology*, 2015;15:9–17. <https://doi.org/10.1016/j.funeco.2015.01.006>.
 73. Liang G., Bushman F.D. The human virome: assembly, composition and host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(8):514–527. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00536-5>.
 74. Cao Z., Sugimura N., Burgermeister E. et al. The gut virome: A new microbiome component in health and disease. *EBioMedicine*. 2022;81:104113. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104113>.
 75. Wu L., Zeng T., Zinellu A. et al. A Cross-Sectional Study of Compositional and Functional Profiles of Gut Microbiota in Sardinian Centenarians. *mSystems*. 2019;4(4):e00325–19. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00325-19>.
 76. Moreno-Indias I., Cardona F., Tinahones F.J., Queipo-Ortuño M.I. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Microbiol*. 2014;5:190. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00190>.
 77. Rodríguez J.M., Murphy K., Stanton C. et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26050. <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26050>.
 78. Man A.L., Bertelli E., Rentini S. et al. Age-associated modifications of intestinal permeability and innate immunity in human small intestine. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(7):515–27. <https://doi.org/10.1042/CS20150046>.
 79. Kim K.A., Jeong J.J., Yoo S.Y., Kim D.H. Gut microbiota lipopolysaccharide accelerates inflammaging in mice. *BMC Microbiol*. 2016;16:9. <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0625-7>.
 80. Chen X., Zheng L., Zheng Y.Q. et al. The cardiovascular macrophage: a missing link between gut microbiota and cardiovascular diseases? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(6):1860–1872. https://doi.org/10.26355/eurrev_201803_14607.
 81. Lange K., Buerger M., Stallmach A., Bruns T. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. *Dig Dis*. 2016;34(3):260–8. <https://doi.org/10.1159/000443360>.
 82. Becattini S., Taur Y., Pamer E.G. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends Mol Med*. 2016;22(6):458–478. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.04.003>.
 83. Soenen S., Rayner C.K., Jones K.L., Horowitz M. The ageing gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(1):12–8. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000238>.
 84. Saraswati S., Sitaraman R. Aging and the human gut microbiota-from correlation to causality. *Front Microbiol*. 2015;5:764. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00764>.
 85. Zapata H.J., Quagliarello V.J. The microbiota and microbiome in aging: potential implications in health and age-related diseases. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(4):776–81. <https://doi.org/10.1111/jgs.13310>.
 86. Biagi E., Nylund L., Candela M. et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One*. 2010;5(5):e10667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010667>. Erratum in: *PLoS One*. 2010;5(6). <https://doi.org/10.1371/annotation/df45912f-d15c-44ab-8312-e7ec0607604d>.
 87. Wu L., Zeng T., Deligios M. et al. Age-Related Variation of Bacterial and Fungal Communities in Different Body Habitats across the Young, Elderly, and Centenarians in Sardinia. *mSphere*. 2020;5(1):e00558–19. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00558-19>.
 88. Ahmad H.F., Mejia J.L.C., Krych L. et al. Gut mycobiome dysbiosis is linked to hypertriglyceridemia among home dwelling elderly Danes bioRxiv. 2020; published online <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.044693>.
 89. O'Toole P.W., Jeffery I.B. Gut microbiota and aging. *Science*. 2015;350(6265):1214–5. <https://doi.org/10.1126/science.aac8469>.
 90. Arbolea S., Watkins C., Stanton C., Ross R.P. Gut Bifidobacteria Populations in Human Health and Aging. *Front Microbiol*. 2016;7:1204. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01204>.
 91. Saraswati S., Sitaraman R. Aging and the human gut microbiota-from correlation to causality. *Front Microbiol*. 2015;5:764. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00764>.
 92. Kumar M., Babaei P., Ji B., Nielsen J. Human gut microbiota and healthy aging: Recent developments and future prospective. *Nutr Healthy Aging*. 2016;4(1):3–16. <https://doi.org/10.3233/NHA-150002>.
 93. Shoaie S., Ghaffari P., Kovatcheva-Datchary P. et al. Quantifying Diet-Induced Metabolic Changes of the Human Gut Microbiome. *Cell Metab*. 2015;22(2):320–31. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.001>.
 94. Rao C., Coyte K.Z., Bainter W. et al. Multi-kingdom ecological drivers of microbiota assembly in preterm infants. *Nature*. 2021;591(7851):633–638. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03241-8>.

REFERENCES

- Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016;19,14(8):e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>.
- Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Martynova E.Yu. et al. Intestinal microbiota: modern concepts of species composition, functions and research methods. *RMJ.* 2017;17:1244–1247. (In Russian).
- Zhang F., Aschenbrenner D., Yoo J.Y., Zuo T. The gut mycobiome in health, disease, and clinical applications in association with the gut bacterial microbiome assembly. *Lancet Microbe.* 2022;3(12):e969–e983. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00203-8](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00203-8).
- Shkoporov A.N., Hill C. Bacteriophages of the human gut: the “Known Unknown” of the microbiome. *Cell Host Microbe.* 2019;25:195–209. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.017>.
- Kaibysheva V.O., Zharova M.E., Filimendikova K.Yu., Nikonov E.L. Human microbiome: age-related changes and functions. *Evidence-based gastroenterology.* 2020;9(2):42–55. (In Russian).
- Mangiola F., Nicoletti A., Gasbarrini A., Ponziani F.R. Gut microbiota and aging. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(21):7404–7413. https://doi.org/10.26355/eurev_201811_16280.
- Knights D., Ward T.L., McKinlay C.E. et al. Rethinking “enterotypes”. *Cell Host Microbe.* 2014;16(4):433–7. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.09.013>.
- Salazar N., Arboleya S., Valdés L. et al. The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations. *Front Genet.* 2014;5:406. <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00406>.
- Jung E., Romero R., Yoon B.H. et al. Bacteria in the amniotic fluid without inflammation: early colonization vs. contamination. *J Perinat Med.* 2021;49(9):1103–1121. <https://doi.org/10.1515/jpm-2021-0191>.
- Romero R., Gervasi M.T., DiGiulio D.B. et al. Are bacteria, fungi, and archaea present in the midtrimester amniotic fluid? *J Perinat Med.* 2023;51(7):886–890. <https://doi.org/10.1515/jpm-2022-0604>.
- Stupak A., Gęca T., Kwaśniewska A. et al. Comparative Analysis of the Placental Microbiome in Pregnancies with Late Fetal Growth Restriction versus Physiological Pregnancies. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):6922. <https://doi.org/10.3390/ijms24086922>.
- Campisciano G., Quadrifoglio M., Comar M. et al. Evidence of bacterial DNA presence in chorionic villi and amniotic fluid in the first and second trimester of pregnancy. *Future Microbiol.* 2021;16:801–810. <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0243>.
- Sharlandjieva V., Beristain A.G., Terry J. Assessment of the human placental microbiome in early pregnancy. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1096262. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1096262>.
- Bartnicka A., Gałęcka M., Mazela J. Wpływ czynników prenatalnych i postnatalnych na mikrobiotę jelitową noworodków. The impact of perinatal and postnatal factors on composition of the intestinal microbiota in infants. *Stand. Med. Pediatr.* 2016;13:112–116.
- Tapiainen T., Paalanen N., Tejesvi M.V. et al. Maternal influence on the fetal microbiome in a population-based study of the first-pass meconium. *Pediatr Res.* 2018;84(3):371–379. <https://doi.org/10.1038/pr.2018.29>.
- Nyangahu D.D., Jaspan H.B. Influence of maternal microbiota during pregnancy on infant immunity. *Clin Exp Immunol.* 2019;198(1):47–56. <https://doi.org/10.1111/cei.13331>.
- Shao Y., Forster S.C., Tsaliki E. et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature.* 2019;574(7776):117–121. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1560-1>.
- Ferretti P., Pasolli E., Tett A. et al. Mother-to-Infant Microbial Transmission from Different Body Sites Shapes the Developing Infant Gut Microbiome. *Cell Host Microbe.* 2018;24(1):133–145.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.06.005>.
- Podlesny D., Fricke W.F. Strain inheritance and neonatal gut microbiota development: A meta-analysis. *Int J Med Microbiol.* 2021;311(3):151483. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2021.151483>.
- Robertson R.C., Manges A.R., Finlay B.B., Prendergast A.J. The Human Microbiome and Child Growth — First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol.* 2019;27(2):131–147. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.09.008>.
- Xiao L., Zhao F. Microbial transmission, colonisation and succession: from pregnancy to infancy. *Gut.* 2023;72(4):772–786. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328970>.
- Enav H., Bäckhed F., Ley R.E. The developing infant gut microbiome: A strain-level view. *Cell Host Microbe.* 2022;30(5):627–638. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.04.009>.
- Roswall J., Olsson L.M., Kovatcheva-Datchary P. et al. Developmental trajectory of the healthy human gut microbiota during the first 5 years of life. *Cell Host Microbe.* 2021;29(5):765–776.e3. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.02.021>.
- Zhang C., Li L., Jin B. et al. The Effects of Delivery Mode on the Gut Microbiota and Health: State of Art. *Front Microbiol.* 2021;12:724449. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.724449>.
- Freitas A.C., Chaban B., Bocking A. et al. The vaginal microbiome of pregnant women is less rich and diverse, with lower prevalence of Mollicutes, compared to non-pregnant women. *Sci Rep.* 2017;7(1):9212. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07790-9>.
- Romero R., Dey S.K., Fisher S.J. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science.* 2014;345(6198):760–5. <https://doi.org/10.1126/science.1251816>.

27. Chu D.M., Ma J., Prince A.L. et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat. Med.* 2017;23(3):314–326. <https://doi.org/10.1038/nm.4272>.
28. Bokulich N.A., Chung J., Battaglia T. et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med.* 2016;8(343):343ra82. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad7121>.
29. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C. et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed *Bacteroides* colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut.* 2014;63(4):559–66. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303249>.
30. Mueller N.T., Bakacs E., Combellick J. et al. The infant microbiome development: Mom matters. *Trends Mol Med.* 2015;21(2):109–117. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.12.002>.
31. Di Guglielmo M.D., Franke K.R., Robbins A., Crowgey E.L. Impact of early feeding: Metagenomics analysis of the infant gut microbiome. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:816601. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.816601>.
32. Ma J., Li Z., Zhang W. et al. Comparison of gut microbiota in exclusively breast-fed and formula-fed babies: a study of 91 term infants. *Sci Rep.* 2020;10(1):15792. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72635-x>.
33. Wernroth M.L., Peura S., Hedman A.M. et al. Development of gut microbiota during the first 2 years of life. *Sci Rep.* 2022;12(1):9080. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13009-3>.
34. Homann C.M., Rossel C.A.J., Dizzell S. et al. Infants' first solid foods: Impact on gut Microbiota development in two intercontinental cohorts. *Nutrients.* 2021;13(8):2639. <https://doi.org/10.3390/nu13082639>.
35. McKeen S., Roy N.C., Mullaney J.A. et al. Adaptation of the infant gut microbiome during the complementary feeding transition. *PLoS One.* 2022;17(7):e0270213. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270213>.
36. Nunez H., Nieto P.A., Mars R.A. et al. Early life gut microbiome and its impact on childhood health and chronic conditions. *Gut Microbes.* 2025;17(1):2463567. <https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2463567>.
37. Kundu P., Blacher E., Elinav E., Pettersson S. Our gut microbiome: the evolving inner self. *Cell.* 2017;171(7):1481–93.
38. Yuan X., Chen R., Zhang Y. et al. Gut microbiota: effect of pubertal status. *BMC Microbiol.* 2020;20(1):334. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02021-0>.
39. Lin H., An Y., Hao F. et al. Correlations of fecal Metabonomic and Microbiomic changes induced by high-fat diet in the pre-obesity state. *Sci Rep.* 2016;6:21618.
40. Zuo T., Sun Y., Wan Y. et al. Human-Gut-DNA Virome Variations across Geography, Ethnicity, and Urbanization. *Cell Host Microbe.* 2020;28(5):741–751.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.08.005>.
41. Shkorporov A.N., Clooney A.G., Sutton T.D.S. et al. The Human Gut Virome Is Highly Diverse, Stable, and Individual Specific. *Cell Host Microbe.* 2019;26(4):527–541.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.09.009>.
42. Bibbò S., Ianiro G., Giorgio V. et al. The role of diet on gut microbiota composition. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(22):4742–4749.
43. Wu X., Xia Y., He F. et al. Intestinal mycobacteria in health and diseases: from a disrupted equilibrium to clinical opportunities. *Microbiome.* 2021;9(1):60. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01024-x>.
44. Beam A., Clinger E., Hao L. Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota. *Nutrients.* 2021;13(8):2795. <https://doi.org/10.3390/nu13082795>.
45. Dong T.S., Gupta A. Influence of Early Life, Diet, and the Environment on the Microbiome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(2):231–242. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.08.067>.
46. Menni C., Zierer J., Pallister T. et al. Omega-3 fatty acids correlate with gut microbiome diversity and production of N-carbamylglutamate in middle aged and elderly women. *Sci Rep.* 2017;7(1):11079. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10382-2>.
47. Sonnenburg E.D., Sonnenburg J.L. Starving our microbial self: the deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates. *Cell Metab.* 2014;20(5):779–786. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.07.003>.
48. Gupta V.K., Paul S., Dutta C. Geography, ethnicity or subsistence-specific variations in human microbiome composition and diversity. *Front Microbiol.* 2017;8:1162. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01162>.
49. Singh R.K., Chang H.W., Yan D. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med.* 2017;15(1):73. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>.
50. Koloverou E., Panagiotakos D.B., Pitsavos C. et al. Adherence to Mediterranean diet and 10-year incidence (2002–2012) of diabetes: correlations with inflammatory and oxidative stress biomarkers in the ATTICA cohort study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(1):73–81. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2672>.
51. Garcia-Mantrana I., Selma-Royo M., Alcantara C., Collado M.C. Shifts on Gut Microbiota Associated to Mediterranean Diet Adherence and Specific Dietary Intakes on General Adult Population. *Front Microbiol.* 2018;9:890. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00890>.
52. Pagliai G., Russo E., Niccolai E. et al. Influence of a 3-month low-calorie Mediterranean diet compared to the vegetarian diet on human gut microbiota and SCFA: the CARDIVEG Study. *Eur J Nutr.* 2020;59(5):2011–2024. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02050-0>.
53. Cresci G.A., Bawden E. Gut Microbiome: What We Do and Don't Know. *Nutr Clin Pract.* 2015;30(6):734–46. <https://doi.org/10.1177/0884533615609899>.

54. Theriot C.M., Koenigsnecht M.J., Carlson P.E. et al. Antibiotic-induced shifts in the mouse gut microbiome and metabolome increase susceptibility to *Clostridium difficile* infection. *Nature Comm.* 2014;5:3114. <https://doi.org/10.1038/ncomms4114>.
55. Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chiechio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(6):504–508. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.12.022>.
56. Wu H., Esteve E., Tremaroli V. et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med.* 2017;23(7):850–858. <https://doi.org/10.1038/nm.4345>.
57. Kates A.E., Jarrett O., Skarlupka J.H. et al. Household Pet Ownership and the Microbial Diversity of the Human Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:73. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00073>.
58. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Bashkina O.A. et al. Cigarette smoke and intestinal microbiota — what do we know? *Experimental and clinical gastroenterology.* 2023;3:134–143. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-211-3-134-143>. (In Russian).
59. Lee S.H., Yun Y., Kim S.J. et al. Association between cigarette smoking status and composition of gut microbiota: population-based cross-sectional study. *J Clin Med.* 2018;7:282. <https://doi.org/10.3390/jcm7090282>.
60. de Souza H.S., Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13:13–27. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186>.
61. Bentley M.C., Almstetter M., Arndt D. et al. Comprehensive chemical characterization of the aerosol generated by a heated tobacco product by untargeted screening. *Anal Bioanal Chem.* 2020;412(11):2675–2685. <https://doi.org/10.1007/s00216-020-02502-1>.
62. Tillisch K., Labus J.S. Neuroimaging the microbiome-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:405–416. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_18.
63. Mohajeri M.H., La Fata G., Steinert R.E., Weber P. Relationship between the gut microbiome and brain function. *Nutr Rev.* 2018;76(7):481–496. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy009>.
64. Tetel M.J., de Vries G.J., Melcangi R.C. et al. Steroids, stress and the gut microbiome-brain axis. *J Neuroendocrinol.* 2018;30(2). <https://doi.org/10.1111/jne.12548>.
65. Foster J.A., Rinaman L., Cryan J.F. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress.* 2017;7:124–136. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2017.03.001>.
66. Mayer E.A., Hsiao E.Y. The Gut and Its Microbiome as Related to Central Nervous System Functioning and Psychological Well-being: Introduction to the Special Issue of Psychosomatic Medicine. *Psychosom Med.* 2017;79(8):844–846. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000525>.
67. Liu H.N., Wu H., Chen Y.Z. et al. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2017;49(4):331–337. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.01.142>.
68. Rea K., Dinan T.G., Cryan J.F. The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol Stress.* 2016;4:23–33. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.03.001>.
69. Arora T., Bäckhed F. The gut microbiota and metabolic disease: current understanding and future perspectives. *J Intern Med.* 2016;280(4):339–49. <https://doi.org/10.1111/joim.12508>.
70. Odamaki T., Kato K., Sugahara H. et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol.* 2016;16:90. <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0708-5>.
71. Nash A.K., Auchtung T.A., Wong M.C. et al. The gut mycobiome of the Human Microbiome Project healthy cohort. *Microbiome.* 2017;5(1):153. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0373-4>.
72. Hallen-Adams H.E., Kachman S.D., Kim J. et al. Fungi inhabiting the healthy human gastrointestinal tract: A diverse and dynamic community. *Fungal Ecology.* 2015;15:9–17. <https://doi.org/10.1016/j.funeco.2015.01.006>.
73. Liang G., Bushman F.D. The human virome: assembly, composition and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(8):514–527. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00536-5>.
74. Cao Z., Sugimura N., Burgermeister E. et al. The gut virome: A new microbiome component in health and disease. *EBioMedicine.* 2022;81:104113. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104113>.
75. Wu L., Zeng T., Zinellu A. et al. A Cross-Sectional Study of Compositional and Functional Profiles of Gut Microbiota in Sardinian Centenarians. *mSystems.* 2019;4(4):e00325–19. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00325-19>.
76. Moreno-Indias I., Cardona F., Tinahones F.J., Queipo-Ortuño M.I. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Microbiol.* 2014;5:190. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00190>.
77. Rodríguez J.M., Murphy K., Stanton C. et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26:26050. <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26050>.
78. Man A.L., Bertelli E., Rentini S. et al. Age-associated modifications of intestinal permeability and in-

- nate immunity in human small intestine. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(7):515–27. <https://doi.org/10.1042/CS20150046>.
79. Kim K.A., Jeong J.J., Yoo S.Y., Kim D.H. Gut microbiota lipopolysaccharide accelerates inflammaging in mice. *BMC Microbiol*. 2016;16:9. <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0625-7>.
 80. Chen X., Zheng L., Zheng Y.Q. et al. The cardiovascular macrophage: a missing link between gut microbiota and cardiovascular diseases? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(6):1860–1872. https://doi.org/10.26355/eurev_201803_14607.
 81. Lange K., Buerger M., Stallmach A., Bruns T. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. *Dig Dis*. 2016;34(3):260–8. <https://doi.org/10.1159/000443360>.
 82. Becattini S., Taur Y., Pamer E.G. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends Mol Med*. 2016;22(6):458–478. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.04.003>.
 83. Soenen S., Rayner C.K., Jones K.L., Horowitz M. The ageing gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(1):12–8. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000238>.
 84. Saraswati S., Sitaraman R. Aging and the human gut microbiota-from correlation to causality. *Front Microbiol*. 2015;5:764. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00764>.
 85. Zapata H.J., Quagliarello V.J. The microbiota and microbiome in aging: potential implications in health and age-related diseases. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(4):776–81. <https://doi.org/10.1111/jgs.13310>.
 86. Biagi E., Nylund L., Candela M. et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One*. 2010;5(5):e10667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010667>. Erratum in: *PLoS One*. 2010;5(6). <https://doi.org/10.1371/annotation/df45912f-d15c-44ab-8312-e7ec0607604d>.
 87. Wu L., Zeng T., Deligios M. et al. Age-Related Variation of Bacterial and Fungal Communities in Different Body Habitats across the Young, Elderly, and Centenarians in Sardinia. *mSphere*. 2020;5(1):e00558–19. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00558-19>.
 88. Ahmad H.F., Mejia J.L.C., Krych L. et al. Gut mycobio- biome dysbiosis is linked to hypertriglyceridemia among home dwelling elderly Danes bioRxiv. 2020; published online <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.044693>.
 89. O'Toole P.W., Jeffery I.B. Gut microbiota and aging. *Science*. 2015;350(6265):1214–5. <https://doi.org/10.1126/science.aac8469>.
 90. Arbolea S., Watkins C., Stanton C., Ross R.P. Gut Bifidobacteria Populations in Human Health and Aging. *Front Microbiol*. 2016;7:1204. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01204>.
 91. Saraswati S., Sitaraman R. Aging and the human gut microbiota-from correlation to causality. *Front Microbiol*. 2015;5:764. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00764>.
 92. Kumar M., Babaei P., Ji B., Nielsen J. Human gut microbiota and healthy aging: Recent developments and future prospective. *Nutr Healthy Aging*. 2016;4(1):3–16. <https://doi.org/10.3233/NHA-150002>.
 93. Shoaie S., Ghaffari P., Kovatcheva-Datchary P. et al. Quantifying Diet-Induced Metabolic Changes of the Human Gut Microbiome. *Cell Metab*. 2015;22(2):320–31. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.001>.
 94. Rao C., Coyte K.Z., Bainter W. et al. Multi-kingdom ecological drivers of microbiota assembly in preterm infants. *Nature*. 2021;591(7851):633–638. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03241-8>.