



Прямые и косвенные методы изучения микробиоты человека

В.Т. Ивашкин¹, О.С. Медведев^{2,3}, Е.А. Полуэктова¹, А.В. Кудряцева⁴,
И.Р. Бахтогаримов⁴, А.Е. Карчевская^{1,5,6,*}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

(Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта Российской академии наук»,
Москва, Российская Федерация

⁵ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁶ ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» Российской академии наук,
Москва, Российская Федерация

Цель публикации: рассмотреть основные методы исследования микробиоты желудочно-кишечного тракта.

Основные положения. В настоящее время молекулярно-генетические методы используются преимущественно для фундаментальных исследований и не имеют единого «протокола» анализа данных, что затрудняет их внедрение в клиническую практику. Исследование короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в плазме крови может служить косвенным маркером микробного состава толстой кишки, однако на сегодня нельзя с уверенностью связать количество и соотношение определяемых КЦЖК с определенной нозологической формой; изучение уровня ТМАО в плазме крови и моче также может отражать наличие в составе кишечной микробиоты особых кластеров бактерий, несущих гены *Cut*, *CntA/CntB* и *YeaW/YeaX*. Однако необходимы дальнейшие исследования по выявлению корреляционных связей между определенными заболеваниями, микробным составом ЖКТ, рационом и уровнем ТМАО. Газовые биомаркеры (водород, метан и сероводород) гораздо лучше изучены по сравнению с другими типами биомаркеров функции и состава микробиоты. Преимуществом газовых биомаркеров является возможность их неинвазивного, многократного измерения, что позволяет получать информацию о соотношении гидрогенных и гидрогенотрофных микроорганизмов.

Выводы. Объединение информации, полученной при исследованиях кишечной микробиоты на уровнях генома, транскриптома и метаболома, позволит произвести более глубокий анализ состава и функционирования микробиоты человека. Такой подход имеет несомненный потенциал для понимания патогенеза различных заболеваний и открывает возможности для разработки новых стратегий профилактики и лечения.

Ключевые слова: микробиота, микробиом, метаболом, транскриптом, секвенирование, триметиламин, триметиламиноксид, короткоцепочечные жирные кислоты, водород, метан, сероводород.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Медведев О.С., Полуэктова Е.А., Кудряцева А.В., Бахтогаримов И.Р., Карчевская А.Е. Прямые и косвенные методы изучения микробиоты человека. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):19–34. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-19-34>

Direct and Indirect Methods for Studying Human Gut Microbiota

Vladimir T. Ivashkin¹, Oleg S. Medvedev^{2,3}, Elena A. Poluektova¹, Anna V. Kudryavtseva⁵, Ildar R. Bakhtogarov⁴, Anna E. Karchevskaya^{1,5,6,*}

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

³ National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

⁴ V. A. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russian Federation

⁵ N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russian Federation

⁶ Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Moscow, Russian Federation

Aim: To review the main methods of intestinal microbiota studying.

Key points. Currently, molecular genetic methods are used mainly for basic research and do not have a unified protocol for data analysis, which makes it difficult to implement them in clinical practice. Measurement of short chain fatty acids (SCFA) concentrations in plasma provides the data, which can serve as an indirect biomarker of the colonic microbiota composition. However, currently available evidence is insufficient to relate the obtained values (SCFA levels and ratio) to a particular disease with a high degree of certainty. Trimethylamine N-oxide (TMAO) levels in the blood plasma and urine can also reflect the presence of specific bacterial clusters containing genes *Cut*, *CntA/CntB* and *YeaW/YeaX*. Therefore, further studies are required to reveal possible correlations between certain disorders and such parameters as the composition of gut microbiota, dietary patterns and TMAO concentration. Gas biomarkers, i.e. hydrogen, methane and hydrogen sulphide, have been studied in more detail and are better understood as compared to other biomarkers of the gut microbiome composition and functionality. The main advantage of gas biomarkers is that they can be measured multiple times using non-invasive techniques. These measurements provide information on the relative proportion of hydrogenic (i.e. hydrogen producing) and hydrogenotrophic (i.e. methanogenic and sulfate-reducing) microorganisms. In its turn, this opens up the possibility of developing new approaches to correction of individual microbiota components.

Conclusions. Integration of the data obtained by gut microbiota studies at the genome, transcriptome and metabolome levels would allow a comprehensive analysis of microbial community function and its interaction with the human organism. This approach may increase our understanding of the pathogenesis of various diseases as well open up new opportunities for prevention and treatment.

Keywords: microbiota, microbiome, metabolome, transcriptome, sequencing, trimethylamine, trimethylaminoxide, short-chain fatty acids, hydrogen, methane, hydrogen sulfide

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

For citation: Ivashkin V.T., Medvedev O.S., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Bakhtogarov I.R., Karchevskaya A.E. Direct and Indirect Methods for Studying Human Gut Microbiota. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(2):19–34. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-19-34>

Введение

Микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) насчитывает примерно 10^{14} микробных клеток [1, 2]. В норме у взрослого человека более 90 % бактерий данного биотопа относится к типам *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*, в то время как остальные типы представлены в незначительном количестве [3].

На сегодня микробиота ЖКТ рассматривается как самостоятельный «орган», который регулирует множество метаболических процессов в организме хозяина и по своей значимости не уступает любому другому жизненно важному органу.

Значительная часть функций микробиоты осуществляется при помощи промежуточных и конечных продуктов обмена веществ. Возможность изучения микробного состава, его изменения при различных нозологических формах представляет несомненный практический интерес. В настоящем обзоре представлены основные возможности исследования микробного состава.

Исследования на уровне генома и транскриптома

Молекулярно-генетические методы исследования можно разделить на несколько групп.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР). Это рутинный и распространенный метод исследования на уровне генома. К целевому участку гена подбирается пара комплементарных последовательностей (праймеров). В процессе ПЦР происходит амплификация выбранного участка, что необходимо для получения возможности обнаружения ПЦР-продукта и определения наличия или отсутствия конкретного микроорганизма в исследуемом образце [4]. При детекции ПЦР-продукта в режиме реального времени можно получить количественные данные, позволяющие оценить представленность определенного вида в общей биомассе и, например, ее динамику в ходе лекарственной терапии [5]. Данный метод исследования особенно удобен для выявления возбудителей инфекционных заболеваний, а также для выявления штаммов с интересу-

ющими свойствами. Например, при помощи ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией можно выявлять и дифференцировать в клиническом материале ДНК патогенных штаммов *E. coli*. Недостатки метода заключаются в том, что можно выявлять только уже известные микроорганизмы, так как подбор праймеров к неизвестной нуклеотидной последовательности невозможен [6, 7], кроме того, технически сложным является определение более трех микроорганизмов в одной ПЦР.

Таргетное секвенирование. Сущность таргетного секвенирования заключается в анализе одной или нескольких целевых последовательностей генома. Поскольку основная биомасса микроорганизмов в ЖКТ человека приходится на бактерии, основной мишенью исследователей стали гены, кодирующие 16S рРНК [8]. На основании данного метода исследования согласно преобладанию определенного рода бактерий были выделены три основных энтеротипа: 1 — *Bacteroides*, 2 — *Prevotella*, 3 — *Firmicutes* [9, 10]. Ранее энтеротип считался устойчивой характеристикой индивидуума, однако в настоящее время появляются данные о возможности его изменения с течением времени [11]. Кроме того, таргетное секвенирование позволяет оценить параметры, анализ которых может быть важным в клинической практике: «защищенность от заболеваний», разнообразие видового состава микробиоты, способность бактерий синтезировать в процессе жизнедеятельности витамины и масляную кислоту.

Различным заболеваниям соответствуют определенные паттерны организации микробиоты, то есть обобщенные закономерности таксономического и количественного состава консорциумов микроорганизмов. При анализе результатов секвенирования образца его профиль сопоставляется с данными из базы по нескольким заболеваниям: сахарный диабет 2-го типа, болезнь Крона, язвенный колит, ожирение, атеросклероз (в том числе ишемическая болезнь сердца), затем рассчитывается уровень защищенности для каждого заболевания.

Разнообразие микробиоты — крайне важный параметр оценки: чем больше видов бактерий, тем выше компенсаторный потенциал всей микробиоты. При высоком видовом разнообразии, в случае исчезновения одного или нескольких видов бактерий вследствие приема антибиотиков или несбалансированного питания, их функции могут взять на себя другие бактерии, чего не отмечается при низком видовом разнообразии.

Использование метода таргетного секвенирования позволяет оценить способность микрофлоры к синтезу следующих ряда витаминов: витамин В₂ (рибофлавин), витамин В₁ (тиамин-пирофосфат), витамин К, витамин В₉ (фолиевая кислота), витамин В₃ (пантотеновая кислота), витамин В₃ (никотиновая кислота), витамин В₆ (пиридоксаль-5-фосфат) и витамин В₇ (биотин).

Проведен ряд исследований, в которых таргетное секвенирование применялось для выявления

функциональной активности микробиоты. Было показано, что наличие в составе микробиоты комменсальных бактерий, например лактобактерий, коррелирует с ее потенциалом синтеза короткоцепочечных жирных кислот (ацетата, бутирата и пропионата) [12–16]. Сходным образом разработана система для оценки потенциала продукции бактериями триметиламина (ТМА) в образцах фекалий человека на основании исследования генов, кодирующих соответствующий фермент [17]. Проведены исследования, результатами которых можно пользоваться для выявления зависимости между составом микробиоты и ее способностью синтезировать водород, метан, сероводород и аммиак [18–25].

К недостаткам метода можно отнести снижение его точности за счет наличия сходных консервативных фрагментов в геноме различных микроорганизмов, находящихся в исследуемом образце. В результате при описании микробного сообщества практически невозможно оперировать такими понятиями как вид, род, и т. д. Чтобы, по крайней мере, терминологически решить эту проблему, введено понятие операционной таксономической единицы (ОТУ). Этим термином пользуются при описании результатов в качестве синонима понятия «таксон». Создан ряд биоинформатических ресурсов (PICRUSt, Tax4Fun, Piphillin, FUNGuild), прогнозирующих метаболический потенциал сообщества на основании данных таксономического состава, получаемых при помощи таргетного секвенирования [26, 27].

Источником погрешности метода являются недостаточная масса образца [28], неправильный выбор варибельного участка, размера ампликона [29] и количества циклов ПЦР, предшествующей секвенированию [30].

Вместе с тем информация о новых функциях известных представителей микробиоты постоянно обновляется, что расширяет возможности таргетного секвенирования [31].

Полногеномное секвенирование. Метод предполагает фрагментирование и секвенирование всей ДНК в образце. По сравнению с таргетным секвенированием эта технология дает более подробную информацию о видовом разнообразии микроорганизмов. При достаточной глубине секвенирования возможна точность идентификации бактерий до штамма [32, 33]. Данный метод позволяет получить информацию о генах, кодирующих белки и ферменты, принимающие участие в биосинтезе и катаболизме различных органических веществ, на основании чего можно сделать выводы о метаболических возможностях микробиоты [34, 35]. Основная же ценность метода заключается в возможности исследовать резистом сообщества, то есть гены устойчивости к антибиотикам.

В последние годы также увеличивается количество исследований микробиоты кишечника с использованием одномолекулярного (нанопорового) секвенирования. Данный метод исследования оказывается

совершенно незаменимым, когда стоит задача исследовать полные геномы каждого микроорганизма в массиве данных и определить, какие штаммы бактерий обладают той или иной функциональной последовательностью или фактором резистентности.

Секвенирование РНК. Предполагается, что часть бактериальных клеток в исследуемом образце может находиться в состоянии покоя или присутствовать в виде следов ДНК уже погибших клеток. Секвенирование РНК позволяет выявить метаболически активную часть микробиоты. Для получения представления о функционально активной части сообщества микроорганизмов данные секвенирования РНК сопоставляют с данными полногеномного анализа [36]. Недостатками метода являются высокая стоимость, большой риск деградации исследуемой РНК при неправильной подготовке пробы для исследования и хранении материала, и, следовательно, сложность с воспроизводимостью результатов.

Таким образом, молекулярно-генетические методы исследования являются перспективным направлением в изучении структуры сообществ микроорганизмов и особенностей их функционирования в норме и патологии. Крайне важным является правильный подбор метода исследования в зависимости от поставленных целей и задач.

Исследование метаболома

Короткоцепочечные жирные кислоты

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) образуются, главным образом, в процессе метаболизма неперевариваемых углеводов (целлюлоза, пектин, ксилан или арабиногалактан) микробиотой толстой кишки [37, 38]. Основными КЦЖК являются ацетат, пропионат и бутират, которые отличаются друг от друга числом атомов углерода (С2, С3 и С4 соответственно) [15, 39, 40].

Ацетат является основным продуктом расщепления пектина, ксилана и арабиногалактана бактериями типов *Verrucomicrobia* (*Akkermansia muciniphila*), *Bacteroidetes* (*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp.), *Actinobacteria* (*Bifidobacterium* spp.) и *Firmicutes* (*Ruminococcus* spp., *Blautia hydrogenotrophica*, *Clostridium* spp., *Streptococcus* spp) [41, 42].

Пропионат чаще образуется из арабиногалактана несколькими путями (сукцинатный, акрилатный, пропандиольный) при участии микроорганизмов типов *Bacteroidetes* (*Prevotella ruminicola*), *Firmicutes* (*Phascolarctobacterium succinatutens*, *Ruminococcus flavefaciens*, *Roseburia inulinivorans*, *Blautia Anaerostipes rhamnosivorans* *Lactobacillus reuteri*) и *Proteobacteria* (*Escherichia coli*) [43, 44].

Бутират образуется в основном из крахмала, но субстратами для его синтеза являются также ацетат и лактат [42]. Виды бактерий, продуцирующие бутират, относятся чаще всего к типу *Firmicutes* (*Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*,

Clostridiaceae, *Erysipelotrichaceae*) [44]. КЦЖК образуются в соотношении 3:1:1 для ацетата, пропионата и бутирата соответственно [37, 45]. Максимальная концентрация КЦЖК определяется в слепой кишке и проксимальном отделе толстой кишки, постепенно уменьшаясь в дистальном направлении [42]. Часть КЦЖК абсорбируются колоноцитами, оставшиеся же поступают в системный кровоток [46].

Рецепторы КЦЖК являются разновидностью рецепторов, ассоциированных с G-белком (protein-coupled receptor (GPCR)). Выделяют три типа рецепторов – GPR43, GPR41 и GPR109A, которые отличаются друг от друга способностью взаимодействовать с лигандами различной длины. GPR43 взаимодействует с более короткими КЦЖК (ацетатом или пропионатом); GPR41 – с пропионатом, бутиратом и валератом, GPR109A – в основном с бутиратом [46, 47].

Взаимодействие пропионата и бутирата с GPR41 приводит к снижению секреции провоспалительных агентов в организме (например, IL-4, IL-5, TNF-а и ряда других).

При активации GPR43 пропионатом увеличивается секреция инсулина, глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и желудочно-кишечного гормона YY (PYY). Бутират, активируя GPR109A, тормозит развитие опухолей молочной железы, способствуя апоптозу раковых клеток, оказывает противовоспалительное действие [47].

Согласно результатам проведенных исследований достаточное количество КЦЖК, продуцируемых кишечной микробиотой, необходимо для нормального функционирования организма. Определяются изменения в составе микробиоты и уменьшение количества продуцируемых КЦЖК при сахарном диабете, заболеваниях почек, сердечно-сосудистой системы, онкологических, нейродегенеративных заболеваниях и ожирении [48–64]. Однако, несмотря на потенциальную пользу КЦЖК, в ряде исследований описано их негативное действие. Помимо этого, взаимодействие избыточного количества ацетата с GPR43 может приводить к увеличению экспрессии интерферона γ (IFN- γ) и IL-17 в мочеточниках, почках и дренирующих лимфатических узлах в условиях дифференцировки наивных клеток CD4⁺ T в сторону Th1 и Th17 [65].

В исследовании A. Tirosh et al. было показано, что пропионат также приводит к формированию гипергликемии у мышей, увеличивая содержание в плазме глюкагона и белка, связывающего жирные кислоты (FABP4). В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у людей было выявлено, что употребление консервированных продуктов, содержащих 1 г пропионата кальция (E282), приводило к формированию инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии [66].

Подавляющее количество исследований экспрессии КЦЖК выполнено на животных моделях

(грызуны). Однако в связи с различием микробного состава ЖКТ и особенностями ритма жизни возникает вопрос о возможности переноса результатов исследований на крысах на популяцию людей [67].

В настоящее время количество исследований, в которых изучается экспрессия КЦЖК у людей, возросло [51, 68, 69]. Во многих оценивается уровень КЦЖК в сыворотке крови и кала в различных популяциях (дети, пациенты с болезнью Альцгеймера) [49, 51], в некоторых — уровень КЦЖК в различных средах организма в сочетании с определением состава микробиоты [68, 70]. Проводятся также исследования влияния рациона на количество образующихся КЦЖК. Так, увеличение содержания в рационе полисахаридов, таких как крахмал (картофельный и кукурузный) и инулин, приводит к повышению содержания КЦЖК в кале на 32 и 12 % соответственно ($p < 0,001$), бутирата на 29 % и ацетата на 21 % [68].

КЦЖК обычно анализируются методом газовой хроматографии — масс-спектрометрии (ГХ—МС) или при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии. Основным материалом для анализа является кал, реже — плазма крови или моча [68, 71]. Однако в ряде случаев, повышение содержания тех или иных КЦЖК в кале может свидетельствовать не об их избыточной продукции, но о нарушении всасывания [49]. По этой причине наиболее оптимальным биоматериалом для анализа уровня КЦЖК может стать плазма крови, так как именно циркулирующие в ней КЦЖК оказывают влияние на метаболические процессы [69, 72].

Таким образом, к нерешенным вопросам исследования уровня КЦЖК можно отнести следующие:

- выбор оптимального биологического материала для исследования,
- необходимость стандартизации рациона перед исследованием,
- выбор метода исследования,
- выбор референсных значений, соответствующих нормальным показателям. В настоящее время приводятся данные об устойчивом соотношении ацетата/пропионата/бутирата 3:1:1, однако референсные значения уровней концентрации КЦЖК до сих пор не установлены [73].

Триметиламин (ТМА) и триметиламиноксид (ТМАО)

ТМА образуется в толстой кишке при участии микробиоты из фосфатидилхолина (ФС), холина и L-карнитина, содержащихся в продуктах животного происхождения [74–78].

Синтез ТМА из холина происходит с помощью специфических ферментов, таких как cutC (glycyl radical enzyme GRE choline TMA-lyase) и cutD (activator GRE activase) [79].

Данные ферменты кодируются кластерами генов Cut (ключевыми из которых являются CutC и CutD) кишечных бактерий типов *Firmicutes* (*Anaerococcus hydrogenalis*, *Clostridium asparagiforme*, *Clos-*

tridium hathewayi, *Clostridium sporogenes*), *Proteobacteria* (*Desulfovibrio desulfuricans*, *Escherichia fergusonii*, *Proteus penneri*, *Providencia rettgeri*, *Edwardsiella Tarda*) и *Actinobacteria* [77, 80, 81]. Под влиянием кодируемых данными генами ферментов происходит расщепление связи C-N холина с образованием ТМА и ацетальдегида [78, 81].

Основным ферментом, который преобразует L-карнитин в ТМА, является карнитиноксидоредуктаза, кодируемая двумя генами — CntA и CntB (CntA кодирует карнитиноксидазу, а CntB — редуктазу). Активность же карнитиноксидоредуктазы кодируется парой генов: YeaW (Carnitine monoxygenase oxygenase subunit)/YeaX (Carnitine monoxygenase reductase subunit). Основную роль в данных процессах приписывают бактериям типа *Proteobacteria* классов *Gammaproteobacteria* (*Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Citrobacter*, *Providencia* и *Shigella*), класса *Betaproteobacteria* (*Achromobacter*), типа *Firmicutes* (*Sporosarcina*) и *Actinobacteria* [78].

Другой путь преобразования L-карнитина в ТМА происходит в два этапа. На первом этапе при участии карнитин-КоА-трансферазы из L-карнитина в подвздошной кишке образуется γ -бутиробетаин (γ ВВ), на втором происходит превращение γ ВВ в ТМА в слепой и толстой кишке при участии карнитиновой ТМА-лиазы [82, 83].

После того как ТМА синтезируется в кишечнике, путем пассивной диффузии через мембраны энтероцитов он попадает в портальную систему печени, где преобразуется в триметиламин-N-оксид (ТМАО) под влиянием печеночного фермента монооксигеназы флавина 3 (ФМО3) [74]. Действие ФМО3 регулируется желчными кислотами, действие которых опосредовано их влиянием на фарнезоидные рецепторы (FXR) [84].

Помимо пути преобразования ТМА в ТМАО, ТМАО может поступать в организм человека непосредственно из продуктов, богатых ТМАО (морепродукты, рацион с высоким содержанием соли и жиров) [85–87]. ТМАО и ТМА могут претерпевать превращения друг в друга, так как некоторые бактерии (например, *Escherichia coli*) содержат ТМАО-редуктазу [88]. Уменьшение количества ТМАО может определяться археями рода *Methanomassiliicoccales*, содержащими гены, которые кодируют комплекс метилкоэнзим-M-редуктазы, способной утилизировать метил-радикал в ТМА и ТМАО [89]. Около 95 % ТМА окисляется, метаболиты ТМА и ТМАО в неизменном виде выводятся мочой в соотношении 3:95 [78].

ТМА обладает способностью связываться с рецепторами, ассоциированными с G-белком (например, с рецептором к следовым аминам (TAAR5)), и таким образом косвенно вовлечен в регуляцию поведения; уровни ТМА и ТМАО могут регулироваться половыми гормонами, что позволяет рассматривать данные субстанции в качестве феромонов [78, 84].

ТМА достаточно быстро всасывается в кровь через кишечную стенку, транспортируется в печень, где преобразуется в ТМАО, который обладает целым рядом биологических эффектов (табл.).

Преобладание позитивных или негативных влияний ТМАО все еще дискутируется. Так, в метаанализе 19 исследований, в которые были включены 19256 участников, уровень ТМАО в плазме крови колебался от 3 до 7 мкмоль/литр. Оптимальный уровень концентрации ТМАО в плазме крови составляет <10 мкмоль/литр. Большая концентрация, >10–20 мкмоль/литр, считается избыточной и патологической [96].

В исследовании, выполненном в 2019 году, оценивалась связь между увеличением вероятности смерти и повышенным уровнем ТМАО у жителей разных стран. Было выявлено, что существует дозозависимая связь между риском смертельного исхода и уровнем ТМАО — смертность увеличивается на 7,6 % при увеличении ТМАО на каждые 10 мкмоль/л [75].

Обсуждается наличие взаимосвязи повышения уровня ТМАО в плазме крови с развитием таких заболеваний, как псориаз, атеросклероз, сахарный диабет, остеопороз, однако не во всех исследованиях устанавливалась причинно-следственная связь между повышением уровня ТМАО и наличием заболевания. Многие авторы задаются вопросом, является ли ТМАО причиной развития таких заболеваний, как псориаз, атеросклероз, сахарный диабет, остеопороз или их маркером [85–87, 94, 95, 97–99]. Кроме того, иногда в исследованиях приводятся противоречивые данные, не позволяющие сделать однозначный вывод о неблагоприятном влиянии ТМАО. Так, прием L-карнитина приводил к повышению уровня ТМАО и уменьшению повреждения сосудистой стенки у пациентов, находящихся на гемодиализе [76]. Показано, что риск повторной венозной тромбозии выше у пациентов со средним уровнем ТМАО, но не с высоким. J. Yin et al. получили схожие данные у пациентов

с острым нарушением мозгового кровообращения и транзиторной ишемической атакой, у которых уровень ТМАО уменьшался, хотя, если исходить из современных взглядов, он должен был оказаться выше, чем у пациентов без данных нарушений [100].

Многие исследователи считают, что целесообразно уменьшение в рационе количества продуктов, содержащих ТМА и ТМАО. Но холин снижает неонатальную реакцию на стресс и улучшает функцию плаценты во время беременности, а также улучшает когнитивные функции у взрослых, не страдающих деменцией [77]. Также были получены данные о том, что холин в форме фосфатидилхолина не приводит к повышению уровня ТМАО в сыворотке [101]. Помимо этого, дефицит холина может привести к нарушению метилирования ДНК и развитию гепатоцеллюлярной карциномы [102].

Повышение уровня ТМАО часто регистрируется у пациентов с хронической болезнью почек, но не вполне понятно, служит ли ТМАО маркером нарушения фильтрации, или является ее причиной [79, 103]. В Японии потребление рыбы, содержащей большое количество ТМАО, связано с высоким содержанием ТМАО в моче у долгожителей-японцев. Если повышение уровня ТМАО связано с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), то включение в рацион большого количества рыбы должно быть связано с повышенным риском развития ССЗ, но это не совсем так — приводится множество доказательств, что рацион с высоким потреблением рыбы оказывает благотворное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы [76, 78].

Уровень ТМАО может быть исследован в моче, крови и кале. Наиболее широко используемый метод — жидкостная хроматография и масс-спектрометрия высокого разрешения. Однако подготовка субстрата для проведения данного метода исследования крайне сложна [104]. Помимо вышеуказанного метода существуют другие способы измерения ТМА и ТМАО в плазме и моче: спектро-

Таблица. Биологические эффекты ТМАО

Положительные эффекты	Негативные эффекты
Поддержание объема клеток (осмолит) [76, 78, 90]	Снижение скорости синтеза желчных кислот, уменьшение выведения холестерина из организма [77, 79, 90, 91]
Уменьшение стресса эндоплазматического ретикулума [77, 85]	При высоких концентрациях — усиление агрегации тромбоцитов [83, 92, 93]
Обеспечение защиты от прионных заболеваний [77, 85]	Провоспалительный эффект за счет увеличения экспрессии провоспалительных цитокинов и активации провоспалительных путей [76, 90]
Стабилизация структуры белка (функция шаперона) [77]	Дисфункция эндотелия [90, 94]
Снижение активности путей MAPK/ERK и NF-κB [90]	Повышение вирулентности <i>Helicobacter pylori</i> за счет повышения экспрессии генов вирулентности CagA [86]
	Повышение проницаемости ГЭБ [92]
	Нейродегенерация [95]

метрия протонного ядерного магнитного резонанса, газовая хроматография, масс-спектрометрия с ионизацией и масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией [79].

Остается неизученным вопрос о причинах увеличения ТМАО при различных заболеваниях: является ли это результатом адаптации клеток к стрессу, или он служит причиной развития болезни [105, 106].

Исследование содержания водорода, метана и сероводорода в организме

Газообразные вещества, отражающие состав и функцию микробиоты ЖКТ, такие как водород (H_2), метан (CH_4) и сероводород (H_2S), после всасывания в кровь способны выделяться с выдыхаемым воздухом, что делает возможным их измерение и получение косвенных данных о микробном составе ЖКТ.

Водород

Молекула водорода состоит из двух атомов, является неполярной, электрически нейтральной, легко проникает во внутриклеточные структуры (митохондрии, ядро и др.), а также через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Водород составляет примерно 19–20 % среди всех газов, образующихся в толстой кишке [107], при этом скорость его образования в толстой кишке в 100 раз превышает таковую в тонкой [108].

По существующим ныне представлениям клетки млекопитающих, в том числе и человека, не способны к генерации молекулярного водорода [108, 109]. Предполагается, что в кишечнике водород преимущественно образуется такими бактериями, как *Ruminococcus* spp., *Roseburia* spp., *Clostridium* spp., относящимися к типу *Firmicutes*; *Bacteroides* spp., относящимися к типу *Bacteroidetes* [110, 111]. Кроме того, способностью к синтезу водорода обладают более 200 патогенных микроорганизмов [112]. Увеличение продукции водорода кишечной микробиотой происходит при включении в рацион неперевариваемых углеводов [108, 110, 111, 113], не сопровождаясь при этом увеличением доли микроорганизмов, генерирующих его образование, тогда как была обнаружена положительная корреляция высокой степени с количеством бактерий порядка *Bifidobacteriales* (тип *Actinobacteria*), не участвующих в синтезе данного газа [114].

Согласно результатам исследований, выполненных на грызунах, была выявлена существенная разница в количестве производимого микробиотой водорода при потреблении одинакового количества пищевых волокон у крыс, полученных от разных производителей. Так, в одной группе животных концентрация водорода в крови печеночной вены составляла 3,07 мкмоль/л, а во второй группе — 9,27 мкмоль/л. Пероральная трансплантация микробиоты от крыс второй группы животным

первой группы через 13 дней сопровождалась повышением уровня водорода в крови печеночной вены с 3,07 до 9,95 мкмоль/л, а также увеличением количества бактерий родов *Bifidobacterium* (тип *Actinobacteria*), *Allobaculum* (тип *Firmicutes*) и *Parabacteroides* (тип *Bacteroidetes*), уменьшением бактерий родов *Bacteroides* (тип *Bacteroidetes*), *Ruminococcus* (тип *Firmicutes*) и *Escherichia* (тип *Proteobacteria*) [114]. *Bifidobacterium* не могут производить водород, так как у них нет фермента гидрогеназы. Авторы предполагают, что *Bifidobacterium* производят ацетат и лактат при метаболизме пищевых волокон. Лактат утилизируется другими бактериями, производящими ацетат и бутират. Поэтому, хотя *Bifidobacterium* сами и не производят водород, их увеличение на 50 % после трансплантации может способствовать большему производству водорода другими бактериями. Сходные результаты были получены японскими исследователями у людей [115]. Механизм и причинно-следственные связи между повышением продукции водорода под влиянием пищевых волокон и ростом указанных бактерий остаются пока неясными и требуют дополнительных исследований.

В 2007 году были опубликованы результаты исследования, доказывающие антиоксидантную активность водорода на биологических моделях [116].

Последующие работы показали, что водород защищает головной мозг в условиях ишемии/реперфузии и инсульта [117]; было доказано также антиатеросклеротическое действие молекулярного водорода в опытах на мышах [118], кардиопротективное действие на модели ишемии/реперфузии миокарда у крыс [119], антистрессорный эффект высоких концентраций водорода в опытах на мышах [120], защитное действие водорода на моделях легочной гипертензии [121, 122]. Получены доказательства влияния водорода на сигнальные пути передачи информации внутрь клетки, цитопротекцию, уменьшение синтеза провоспалительных цитокинов и апоптоз [123–125]. Последующие клинические испытания антиоксидантных свойств молекулярного водорода в основном подтвердили результаты ранее выполненных фундаментальных исследований на животных. Так, были подтверждены кардиопротективные и нейропротективные эффекты молекулярного водорода [126–130], а также данные о положительном эффекте водорода на эндотелиальную дисфункцию [131, 132]. Насыщение водородом диализной жидкости улучшало прогноз у пациентов как при гемодиализе, так и при перитонеальном диализе, уменьшая развитие фиброза [133–135].

Выявление позитивных эффектов молекулярного водорода, с одной стороны, привело к выполнению большого количества исследований, в которых изучены эффекты экзогенного водорода, а с другой стороны, появилось «второе дыхание» в работах по анализу эффектов эндогенного водорода, продуцируемого микробиотой кишечника.

Существует линейная зависимость между скоростью образования водорода в кишке и его уровнем в выдыхаемом воздухе — всасывается в кровь и выделяется через легкие около 21–65 % образованного в кишке водорода, что является основанием для использования водородного дыхательного теста для неинвазивной оценки газообразующей функции микробиоты толстой кишки [108, 136, 137].

Измерение уровня водорода в выдыхаемом воздухе применяется для определения времени ороректального транзита, диагностики синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), лактазной недостаточности и непереносимости углеводов (фруктозы, галактозы, сорбитола) [138–141]. Однако в большинстве работ отмечается существенный разброс полученных данных, что не позволяет говорить о референсных значениях уровня водорода в выдыхаемом воздухе у здорового человека [142]. В настоящее время проводятся исследования, на основании которых создаются клинические рекомендации для стандартизации метода проведения водородного дыхательного теста в клинике, а также интерпретации полученных результатов [143, 144].

Таким образом, дальнейшее изучение взаимосвязи микробного состава и количества водорода в выдыхаемом воздухе, разработка и стандартизация методов определения уровня водорода у здоровых лиц и у пациентов с различными нозологическими формами может быть весьма перспективным научным направлением.

Уже сейчас сотрудниками химического факультета Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова в партнерстве с ООО «ИРЗ-Локомотив» (дочерняя компания акционерного общества «Ижевский радиозавод») проводится научно-исследовательская работа: «Разработка метода определения концентрации водорода в выдыхаемом человеком воздухе с использованием полупроводниковых газовых сенсоров на основе оксидов металлов». На основании данного метода будет разработан анализатор водорода в выдыхаемом человеком воздухе в двух исполнениях: портативный для «домашнего использования» и медицинское изделие для проведения анализа квалифицированным медицинским персоналом в учреждениях здравоохранения.

Метан

Основными продуцентами метана в толстой кишке человека являются *Methanobrevibacter smithii* и *Methanosphaera stadtmanae*, количество которых увеличивается в дистальном направлении и достигает максимума в прямой кишке [145]. *Methanobrevibacter smithii* используют водород для восстановления CO_2 до метана, тогда как *Methanosphaera stadtmanae* используют водород для восстановления метанола до метана [146, 147]. Для синтеза одной молекулы метана требуется четыре молекулы водорода и одна молекула CO_2 .

Количество метаногенов в составе кишечной микробиоты меняется в зависимости от возраста. В составе микробиоты детей содержание метанпродуцирующих бактерий чаще всего низкое — 10^3 – 10^6 КОЕ/1 г фекалий [147–149], с возрастом доля продуцентов метана возрастает и к 80–90 годам достигает уровня 60–80 % от общего количества микроорганизмов, населяющих ЖКТ [150–153].

Различия в уровне метана в выдыхаемом воздухе могут быть связаны с характером питания, местом проживания и рядом других факторов. Например, у лиц, перенесших аппендэктомия, отмечается снижение уровня метана, предположительно связанное с тем, что аппендикс может служить резервуаром метаногенных микроорганизмов в кишечнике [154]. Только у 15 % жителей Японии определяется превышение уровня метана в выдыхаемом воздухе над фоновым, а *Methanobrevibacter smithii* были найдены лишь у 8 % японцев [155]. Сравнение уровня выделения метана у жителей Африки и африканцев, проживающих в США, показало, что у афроамериканцев выделение метана и доля метаногенов в составе микробиоты значительно ниже [156, 157], что позволяет предполагать влияние особенностей рациона на микробный состав ЖКТ.

В целом, при изучении уровня метана в выдыхаемом воздухе были обнаружены существенные различия по данному показателю, в связи с чем было предложено выделять группу лиц с высоким содержанием метана в выдыхаемом воздухе, у которых концентрация данного газа при выдохе превышает таковую в окружающей атмосфере на 1 ppm и составляет 4 и более ppm, и лиц с низким содержанием метана в выдыхаемом воздухе, у которых при выдохе определяется менее 3 ppm метана [151]. Высокое содержание метана в выдыхаемом воздухе предполагает наличие около 100 КОЕ метаногенных бактерий на 1 г фекалий и соответствует их доле в 0,03–0,3 % от состава всей кишечной микробиоты [158, 159].

Повышенное содержание метаногенов в составе микробиоты толстой кишки и метана в выдыхаемом воздухе ассоциировано с повышением массы тела и процентом висцерального жира [160, 161], который является более значимым фактором риска развития метаболических нарушений и заболеваний сердечно-сосудистой системы, чем индекс массы тела или окружность талии [162, 163]. Кроме того, высокое содержание уровня метана в выдыхаемом воздухе прямо пропорционально выраженности констипации и обратно пропорционально выраженности диареи у больных с синдромом раздраженного кишечника [143, 164]. Однако, по данным P. Singh et al., с выраженностью констипации положительно коррелируют лишь высокие базовые концентрации метана в 10, 20 и более ppm ($p < 0,001$) [165].

Для определения метана в выдыхаемом воздухе применяется метановый дыхательный тест, сложность проведения которого заключается в от-

сутствии стандартизованного подхода к его выполнению, а также в том факте, что метанпродуцирующие бактерии находятся не только в составе микробиоты толстой кишки, но и в составе микробиоты ротовой полости [166, 167].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные не позволяют сделать однозначные выводы о возможности использования исследования метана в выдыхаемом воздухе в диагностических целях. Необходимы дополнительные исследования, направленные на изучение взаимосвязи содержания метаногенных бактерий в составе кишечной микробиоты, факторов, определяющих содержание метана в выдыхаемом воздухе, а также изменение количества продуцируемого метана при различных нозологических формах.

Сероводород

Сероводород (H_2S), образующийся при бактериальном метаболизме белков и других серосодержащих веществ, также может служить биомаркером микробного состава ЖКТ. Однако, в отличие от водорода и метана, сероводород синтезируется не только микробиотой, но и соматическими клетками организма-хозяина, что делает его менее специфичным маркером микробного состава.

Сера поступает в организм человека с пищевыми продуктами животного и растительного происхождения, а также в виде неорганических соединений серы с питьевой водой [168]. Источником серосодержащих аминокислот служат пищевые белки и пептиды, не подвергшиеся воздействию протеаз и пептидаз в тонкой кишке и достигшие толстой кишки [169]. Кроме того, субстратом для синтеза H_2S являются эндогенные серосодержащие гликопротеины массой порядка 2.5 MDa, являющиеся основой гелеобразующего муцина MUC2 [170].

Сульфат-редуцирующие бактерии относятся к типам *Proteobacteria* (*Escherichia*, *Desulfovibrio*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Enterobacter*), *Fusobacteria* (*Fusobacterium*), *Firmicutes* (*Clostridium*, *Streptococcus*) [171] и способны синтезировать H_2S из метионина, цистеина и таурина [172]. Данные бактерии обнаруживаются в составе кишечной микробиоты у 15 % детей и у 50–60 % взрослых людей [159, 173]. Сульфат-редуцирующие бактерии так же, как и метангенерирующие бактерии, для синтеза конечного продукта используют водород. При синтезе одной молекулы H_2S используется 5 молекул водорода [174]. Для большинства сульфатредуцирующих бактерий источником углерода служат КЦЖК: ацетат (14.1 %), пропионат (9 %) и бутират (9 %), а основным субстратом для 63 % таких бактерий является лактат.

В тканях человека эндогенный H_2S синтезируется с участием трех основных ферментов: цистатионина- β -синтазы (CBS), цистатионин- γ -лиазы (CSE) и 3-меркаптопируватсульфаттрансферазы (3-MST) [175, 176]. CBS и CSE, зависимые от наличия витамина B_6 , локализируются в цитозоле,

3-MST — как в цитозоле, так и в митохондриях. Все ферменты, участвующие в тканевом синтезе H_2S , обнаружены в большинстве органов и тканей человека, включая эндотелий сосудов и легких, гладкомышечные клетки, жировую ткань, головной мозг, сердце и легкие [177, 178].

K. L. Flannigan et al. изучали соотношение между количеством H_2S , синтезируемым сульфатредуцирующими бактериями микробиоты, и клетками организма хозяина. Было показано, что количество H_2S в фекальных массах стерильных мышей было вдвое меньше, чем у животных с обычным микробным составом кишечника. Рацион, лишенный витамина B_6 , который является ко-фактором двух ключевых ферментов для синтеза H_2S в тканях, приводил к 50 % снижению количества синтезированного H_2S . Авторы пришли к заключению, что соматические клетки и сульфатредуцирующие бактерии продуцируют H_2S в равной степени [179].

В дальнейшем были изучены уровни свободного H_2S в плазме и в различных органах стерильных мышей в сравнении с конвенциональными. Было показано, что содержание H_2S в плазме крови стерильных мышей было в 2,5 раза ниже, чем у обычных мышей [180]. Наибольшие различия в содержании свободного сероводорода у исследуемых 2 групп мышей наблюдались в тканях ЖКТ, тогда как в ткани легкого его уровни были одинаковыми. В связи с тем что концентрация H_2S в крови является основным фактором, определяющим его диффузию в альвеолярный воздух, можно предполагать, что определение уровня сероводорода в выдыхаемом воздухе в значительной степени отражает активность сульфатредуцирующих бактерий.

В настоящее время большой интерес вызывает исследование участия H_2S в регуляции воспаления, оксидативного стресса, инфекционных и онкологических заболеваний [177, 178, 181]. Сероводород, образующийся в результате активности как аэробных, так и анаэробных бактерий полости рта, может служить причиной периодонтита и халитоза [182, 183].

В литературе описано множество методов для определения концентрации сероводорода в выдыхаемом воздухе, например, с помощью карбоновых нанотрубок, флюоресцентных зондов, или высокоэффективная жидкостная хроматография и пр.

Генерация сероводорода как микробиотой кишки, так и соматическими клетками человека делает его менее специфичным биомаркером ферментативной функции микробиоты по сравнению с водородом и метаном. Очевидно, что в связи с малой концентрацией в просвете кишки его роль утилизатора водорода значительно уступает роли метана. Тем не менее изучение сероводорода как микробного маркера и как субстанции, принимающей участие в регуляции множества метаболических путей, окислительного стресса, функции митохондрий, представляет собой перспективное направление для будущих исследований.

Заключение

Современные научные исследования кишечной микробиоты все ярче и нагляднее демонстрируют главенствующую роль консорциума микроорганизмов и его преобладания над частными функциями отдельных видов.

Несмотря на то что в настоящее время молекулярно-генетические методы используются преимущественно для фундаментальных исследований и не имеют единого «протокола» анализа данных, существует тенденция к их транслированию в клиническую практику.

Исследование КЦЖК (ацетата, пропионата и бутирата) в плазме крови может служить косвенным маркером микробного состава толстой кишки, однако на сегодняшний день нельзя с уверенностью связать количество и соотношение определяемых КЦЖК с определенной нозологической формой; изучение уровня ТМАО в плазме крови и моче также может отражать наличие в составе кишечной микробиоты особых кластеров бактерий, несущих гены *Cut*, *CntA/CntB* и *YeaW/YeaX*. Однако необходимы дальнейшие исследования по выявлению корреляционных связей между определенными заболеваниями, микробным составом ЖКТ, рационом и уровнем ТМАО.

Газовые биомаркеры: водород, метан и сероводород — гораздо лучше изучены по сравнению с другими типами биомаркеров функции и состава микробиоты. К преимуществам газовых биомаркеров относят возможность их неинвазивного, многократного измерения, что позволяет получать информацию о соотношении гидрогенных (производителей водорода) и гидрогенотрофных (метаногенных и сульфатредуцирующих) микроорганизмов и изучать новые подходы коррекции отдельных компонентов микробиоты.

Объединение информации, полученной при исследованиях кишечной микробиоты на уровнях генома, транскриптома и метаболома, позволит произвести более глубокий анализ микробиоты и ее взаимодействия с организмом человека. Такой подход имеет несомненный потенциал для понимания патогенеза различных заболеваний и открывает возможности для разработки новых стратегий профилактики и лечения.

Литература / References

- Lynch S.V., Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2369–79. DOI: 10.1056/NEJMra1600266
- Gill S.R., Pop M., Deboy R.T., Eckburg P.B., Turnbaugh P.J., Samuel B.S., et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science.* 2006;312(5778):1355–9. DOI: 10.1126/science.1124234
- Adak A., Khan M.R. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(3):473–93. DOI: 10.1007/s00018-018-2943-4
- Zhu H., Zhang H., Xu Y., Laššáková S., Korabečná M., Neužil P. PCR past, present and future. *BioTechniques.* 2020;69(4):317–25. DOI: 10.2144/btn-2020-0057
- Mohsina K., Kaur M., Bowman J.P., Powell S., Tamplin M.L. qPCR quantification of *Carnobacterium mal-*
- taromaticum, *Brochothrix thermosphacta*, and *Serratia liquefaciens* growth kinetics in mixed culture. *Journal of Microbiological Methods.* 2020;175:105961. DOI: 10.1016/j.mimet.2020.105961
- Kralik P., Ricchi M. A Basic Guide to Real Time PCR in Microbial Diagnostics: Definitions, Parameters, and Everything. *Front Microbiol.* 2017;8. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00108
- Волков А.Н., Начева Л.В., Захарова Ю.В. Молекулярно-генетические методы в практике современных медико-биологических исследований. Часть II: использование ПЦР в диагностике инфекционных заболеваний человека. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2021;6(1):77–85. [Volkov A.N., Nacheva L.V., Zakharova Yu.V. Molecular genetic techniques in current biomedical research. Part II: PCR applications in diagnostics of human infectious diseases. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2021;6(1):77–85 (In Russ.)]. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-1-77-85
- Johnson J.S., Spakowicz D.J., Hong B.Y., Petersen L.M., Demkowicz P., Chen L., et al. Evaluation of 16S rRNA gene sequencing for species and strain-level microbiome analysis. *Nat Commun.* 2019;10(1):5029. DOI: 10.1038/s41467-019-13036-1
- Costea P.I., Hildebrand F., Arumugam M., Bäckhed F., Blaser M.J., Bushman F.D., et al. Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nat Microbiol.* 2018;3(1):8–16. DOI: 10.1038/s41564-017-0072-8
- Chen Y., Tian W., Shao Y., Li Y.J., Lin L.A., Zhang Y.J., et al. *Miscanthus* cultivation shapes rhizosphere microbial community structure and function as assessed by Illumina MiSeq sequencing combined with PICRUSt and FUNGuild analyses. *Arch Microbiol.* 2020;202(5):1157–71. DOI: 10.1007/s00203-020-01830-1
- Knights D., Ward T.L., McKinlay C.E., Miller H., Gonzalez A., McDonald D., Knight R. Rethinking “Enterotypes.” *Cell Host & Microbe.* 2014;16(4):433–7. DOI: 10.1016/j.chom.2014.09.013
- Louis P., Hold G.L., Flint H.J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat Rev Microbiol.* 2014;12(10):661–72. DOI: 10.1038/nrmicro3344
- Iraporda C., Errea A., Romanin D.E., Cayet D., Peyrera E., Pignataro O., et al. Lactate and short chain fatty acids produced by microbial fermentation downregulate proinflammatory responses in intestinal epithelial cells and myeloid cells. *Immunobiology.* 2015;220(10):1161–9. DOI: 10.1016/j.imbio.2015.06.004
- Zhao L., Zhang F., Ding X., Wu G., Lam Y.Y., Wang X. et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science.* 2018;359(6380):1151–6. DOI: 10.1126/science.aao5774
- LeBlanc J.G., Chain F., Martín R., Bermúdez-Humarán L.G., Courau S., Langella P. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. *Microb Cell Fact.* 2017;16(1):79. DOI: 10.1186/s12934-017-0691-z
- Miranda P.M., De Palma G., Serkis V., Lu J., Louis-Auguste M.P., McCarville J.L., et al. High salt diet exacerbates colitis in mice by decreasing *Lactobacillus* levels and butyrate production. *Microbiome.* 2018;6(1):57. DOI: 10.1186/s40168-018-0433-4
- Rath S., Heidrich B., Pieper D.H., Vital M. Uncovering the trimethylamine-producing bacteria of the human gut microbiota. *Microbiome.* 2017;5(1):54. DOI: 10.1186/s40168-017-0271-9
- Tap J., Störsrud S., Le Nevé B., Cotillard A., Pons N., Doré J., et al. Diet and gut microbiome interactions of relevance for symptoms in irritable bowel syndrome. *Microbiome.* 2021;9(1):74. DOI: 10.1186/s40168-021-01018-9
- Hughes E.R., Winter M.G., Alves da Silva L., Muramatsu M.K., Jimenez A.G., Gillis C.C., et al. Reshaping of bacterial molecular hydrogen metabolism contributes to the outgrowth of commensal *E. coli* during gut inflammation. *eLife.* 2021;10:e58609. DOI: 10.7554/eLife.58609
- Ross E.M., Moate P.J., Marett L.C., Cocks B.G., Hayes B.J. Metagenomic Predictions: From Microbiome to Com-

- plex Health and Environmental Phenotypes in Humans and Cattle. White BA, editor. PLoS One. 2013;8(9):e73056. DOI: 10.1371/journal.pone.0073056
21. Wang H., Zheng H., Browne F., Roehle R., Dewhurst R.J., Engel F., et al. Integrated metagenomic analysis of the rumen microbiome of cattle reveals key biological mechanisms associated with methane traits. *Methods*. 2017;124:108–19. DOI: 10.1016/j.ymeth.2017.05.029
 22. Nguyen L.H., Ma W., Wang D.D., Cao Y., Mallick H., Gerbaba T.K., et al. Association Between Sulfur-Metabolizing Bacterial Communities in Stool and Risk of Distal Colorectal Cancer in Men. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1313–25. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.029
 23. Rath S., Rud T., Karch A., Pieper D.H., Vital M. Pathogenic functions of host microbiota. *Microbiome*. 2018;6(1):174. DOI: 10.1186/s40168-018-0542-0
 24. Zhang Z., Zhai H., Geng J., Yu R., Ren H., Fan H., Shi P. Large-Scale Survey of Gut Microbiota Associated With MHE Via 16S rRNA-Based Pyrosequencing. *Amer J Gastroenterol*. 2013;108(10):1601–11. DOI: 10.1038/ajg.2013.221
 25. Zuo Z., Fan H., Tang X., Chen Y., Xun L., Li Y., et al. Effect of different treatments and alcohol addiction on gut microbiota in minimal hepatic encephalopathy patients. *Exp Ther Med*. 2017. DOI: 10.3892/etm.2017.5141
 26. Douglas G.M., Beiko R.G., Langille M.G.I. Predicting the Functional Potential of the Microbiome from Marker Genes Using PICRUSt. *Methods Mol Biol*. 2018;1849:169–77. DOI: 10.1007/978-1-4939-8728-3_11. PMID: 30298254
 27. Cheng M., Ning K. Stereotypes About Enterotype: the Old and New Ideas. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*. 2019;17(1):4–12. DOI: 10.1016/j.gpb.2018.02.004
 28. Bustin S.A., Mueller R., Nolan T. Parameters for Successful PCR Primer Design. *Methods Mol Biol*. 2020;2065:5–22. DOI: 10.1007/978-1-4939-9833-3_2. PMID: 31578684
 29. Brandt J., Albertsen M. Investigation of Detection Limits and the Influence of DNA Extraction and Primer Choice on the Observed Microbial Communities in Drinking Water Samples Using 16S rRNA Gene Amplicon Sequencing. *Front Microbiol*. 2018;9:2140. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02140
 30. Witzke M.C., Gullik A., Yang P., Bivens N.J., Adkins P.R.F., Ericsson A.C. Influence of PCR cycle number on 16S rRNA gene amplicon sequencing of low biomass samples. *Journal of Microbiological Methods*. 2020;176:106033. DOI: 10.1016/j.mimet.2020.106033
 31. Zhao C., Dong H., Zhang Y., Li Y. Discovery of potential genes contributing to the biosynthesis of short-chain fatty acids and lactate in gut microbiota from systematic investigation in *E. coli*. *npj Biofilms Microbiomes*. 2019; 5(1):19. DOI: 10.1038/s41522-019-0092-7
 32. Zolfo M., Asnicar F., Manghi P., Pasolli E., Tett A., Segata N. Profiling microbial strains in urban environments using metagenomic sequencing data. *Biol Direct*. 2018;13(1):9. DOI: 10.1186/s13062-018-0211-z
 33. Ranjan R., Rani A., Metwally A., McGee H.S., Perkins D.L. Analysis of the microbiome: Advantages of whole genome shotgun versus 16S amplicon sequencing. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016;469(4):967–77. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.12.083
 34. Durazzi F., Sala C., Castellani G., Manfreda G., Remondini D., De Cesare A. Comparison between 16S rRNA and shotgun sequencing data for the taxonomic characterization of the gut microbiota. *Sci Rep*. 2021;11(1):3030. doi:10.1038/s41598-021-82726-y.
 35. Magnúsdóttir S., Heinken A., Kutt L., Ravcheev D.A., Bauer E., Noronha A., et al. Generation of genome-scale metabolic reconstructions for 773 members of the human gut microbiota. *Nat Biotechnol*. 2017;35(1):81–9. DOI: 10.1038/nbt.3703. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27893703
 36. Carini P., Delgado-Baquerizo M., Hinckley E.S., Holland-Moritz H., Brewer T.E., Rue G., et al. Effects of Spatial Variability and Relic DNA Removal on the Detection of Temporal Dynamics in Soil Microbial Communities. *mBio*. 2020;11(1):e02776–19. DOI: 10.1128/mBio.02776-19
 37. Morrison D.J., Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016;7(3):189–200. DOI: 10.1080/19490976.2015.1134082
 38. Alexander C., Swanson K.S., Fahey G.C., Garleb K.A. Perspective: Physiologic Importance of Short-Chain Fatty Acids from Nondigestible Carbohydrate Fermentation. *Advances in Nutrition*. 2019;10(4):576–89. DOI: 10.1093/advances/nmz004
 39. Christiansen C.B., Gabe M.B.N., Svendsen B., Dragsted L.O., Rosenkilde M.M., Holst J.J. The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;315(1):G53–65. DOI: 10.1152/ajpgi.00346.2017
 40. Kasubuchi M., Hasegawa S., Hiramatsu T., Ichimura A., Kimura I. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients*. 2015;7(4):2839–49. DOI: 10.3390/nu7042839
 41. Bach Knudsen K.E. Microbial degradation of whole-grain complex carbohydrates and impact on short-chain fatty acids and health. *Adv Nutr*. 2015;6(2):206–13. DOI: 10.3945/an.114.007450
 42. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332–45. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041
 43. Reichardt N., Duncan S.H., Young P., Belenguer A., McWilliam Leitch C., Scott K.P., et al. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. *ISME J*. 2014;8(6):1323–35. DOI: 10.1038/ismej.2014.14
 44. Louis P., Flint H.J. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol*. 2017;19(1):29–41. DOI: 10.1111/1462-2920.13589
 45. Sivaprakasam S., Prasad P.D., Singh N. Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis. *Pharmacol Ther*. 2016;164:144–51. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.04.007
 46. Layden B.T., Angueira A.R., Brodsky M., Durai V., Lowe W.L. Jr. Short chain fatty acids and their receptors: new metabolic targets. *Transl Res*. 2013;161(3):131–40. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.10.007
 47. He J., Zhang P., Shen L., Niu L., Tan Y., Chen L. et al. Short-Chain Fatty Acids and Their Association with Signaling Pathways in Inflammation, Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6356. doi: 10.3390/ijms21176356.
 48. Unger M.M., Spiegel J., Dillmann K.U., Grundmann D., Philippeit H., Bürmann J., et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;32:66–72. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.08.019
 49. Nagpal R., Neth B.J., Wang S., Craft S., Yadav H. Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment. *EBioMedicine*. 2019;47:529–542. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.08.032
 50. Joseph N., Vasodavan K., Saipudin N.A., Yusof B.N.M., Kumar S., Nordin S.A. Gut microbiota and short-chain fatty acids (SCFAs) profiles of normal and overweight school children in Selangor after probiotics administration. *Journal of Functional Foods*. 2019;57:103–11. DOI: 10.1016/j.jff.2019.03.042
 51. Murugesan S., Ulloa-Martínez M., Martínez-Rojano H., Galván-Rodríguez F.M., Miranda-Brito C., Romano M.C., et al. Study of the diversity and short-chain fatty acids production by the bacterial community in overweight and obese Mexican children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Jul;34(7):1337–46. DOI: 10.1007/s10096-015-2355-4
 52. McNabney S.M., Henagan T.M. Short Chain Fatty Acids in the Colon and Peripheral Tissues: A Focus on Butyrate, Colon Cancer, Obesity and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2017;9(12):1348. DOI: 10.3390/nu9121348
 53. Li X., Shimizu Y., Kimura I. Gut microbial metabolite short-chain fatty acids and obesity. *Biosci Microbiota Food Health*. 2017;36(4):135–40. DOI: 10.12938/bmfh.17-010

54. *Canfora E.E., Jocken J.W., Blaak E.E.* Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(10):577–91. DOI: 10.1038/nrendo.2015.128
55. *Wenzel T.J., Gates E.J., Ranger A.L., Klegeris A.* Short-chain fatty acids (SCFAs) alone or in combination regulate select immune functions of microglia-like cells. *Mol Cell Neurosci.* 2020;105:103493. DOI: 10.1016/j.mcn.2020.103493
56. *Pluznick J.L.* Gut microbiota in renal physiology: focus on short-chain fatty acids and their receptors. *Kidney Int.* 2016;90(6):1191–8. DOI: 10.1016/j.kint.2016.06.033
57. *Esgalhado M., Kemp J.A., Damasceno N.R., Fouque D., Mafra D.* Short-chain fatty acids: a link between prebiotics and microbiota in chronic kidney disease. *Future Microbiol.* 2017;12:1413–25. DOI: 10.2217/fmb-2017-0059
58. *Calderón-Pérez L., Gosalbes M.J., Yuste S., Valls R.M., Pedret A., Llauradó E., et al.* Gut metagenomic and short chain fatty acids signature in hypertension: a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2020;10(1):6436. DOI: 10.1038/s41598-020-63475-w
59. *Yang F., Chen H., Gao Y., An N., Li X., Pan X., et al.* Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and hypertension: Mechanism and treatment. *Biomed Pharmacother.* 2020;130:110503. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110503
60. *Chambers E.S., Preston T., Frost G., Morrison D.J.* Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health. *Curr Nutr Rep.* 2018;7(4):198–206. DOI: 10.1007/s13668-018-0248-8
61. *Zeng H., Umar S., Rust B., Lazarova D., Bordonaro M.* Secondary Bile Acids and Short Chain Fatty Acids in the Colon: A Focus on Colonic Microbiome, Cell Proliferation, Inflammation, and Cancer. *IJMS.* 2019;20(5):1214. DOI: 10.3390/ijms20051214
62. *Ho L., Ono K., Tsuji M., Mazzola P., Singh R., Pasinetti G.M.* Protective roles of intestinal microbiota derived short chain fatty acids in Alzheimer's disease-type beta-amyloid neuropathological mechanisms. *Expert Rev Neurother.* 2018;18(1):83–90. DOI: 10.1080/14737175.2018.1400909
63. *Lachmandas E., van den Heuvel C.N., Damen M.S., Cleophas M.C., Netea M.G., van Crevel R.* Diabetes Mellitus and Increased Tuberculosis Susceptibility: The Role of Short-Chain Fatty Acids. *J Diabetes Res.* 2016;2016:6014631. DOI: 10.1155/2016/6014631
64. *Morris G., Berk M., Carvalho A., Caso J.R., Sanz Y., Walder K., Maes M.* The Role of the Microbial Metabolites Including Tryptophan Catabolites and Short Chain Fatty Acids in the Pathophysiology of Immune-Inflammatory and Neuroimmune Disease. *Mol Neurobiol.* 2017;54(6):4432–51. DOI: 10.1007/s12035-016-0004-2
65. *Park J., Goergen C.J., HogenEsch H., Kim C.H.* Chronically Elevated Levels of Short-Chain Fatty Acids Induce T Cell-Mediated Urethritis and Hydronephrosis. *J Immunol.* 2016;196(5):2388–400. DOI: 10.4049/jimmunol.1502046
66. *Tirosh A., Calay E.S., Tuncman G., Claiborn K.C., Inouye K.E., Eguchi K., et al.* The short-chain fatty acid propionate increases glucagon and FABP4 production, impairing insulin action in mice and humans. *Sci Transl Med.* 2019;11(489):eaav0120. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav0120
67. *Nagpal R., Wang S., Solberg Woods L.C., Seshie O., Chung S.T., Shively C.A., et al.* Comparative Microbiome Signatures and Short-Chain Fatty Acids in Mouse, Rat, Non-human Primate, and Human Feces. *Front Microbiol.* 2018;9:2897. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02897
68. *Baxter N.T., Schmidt A.W., Venkataraman A., Kim K.S., Waldron C., Schmidt T.M.* Dynamics of Human Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in Response to Dietary Interventions with Three Fermentable Fibers. *mBio.* 2019;10(1):e02566-18. DOI: 10.1128/mBio.02566-18
69. *Müller M., Hernández M.A.G., Goossens G.H., Reijnders D., Holst J.J., Jocken J.W.E., et al.* Circulating but not faecal short-chain fatty acids are related to insulin sensitivity, lipolysis and GLP-1 concentrations in humans. *Sci Rep.* 2019;9(1):12515. DOI: 10.1038/s41598-019-48775-0
70. *Rodríguez-Carrio J., López P., Sánchez B., González S., Gueimonde M., Margolles A., et al.* Intestinal Dysbiosis Is Associated with Altered Short-Chain Fatty Acids and Serum-Free Fatty Acids in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2017;8:23. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00023
71. *Boets E., Gomand S.V., Deroover L., Preston T., Vermeulen K., De Preter V., et al.* Systemic availability and metabolism of colonic-derived short-chain fatty acids in healthy subjects: a stable isotope study. *J Physiol.* 2017;595(2):541–55. DOI: 10.1113/JP272613
72. *Goffredo M., Mass K., Parks E.J., Wagner D.A., McClure E.A., Graf J., et al.* Role of Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids in Modulating Energy Harvest and Fat Partitioning in Youth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4367–76. DOI: 10.1210/jc.2016-1797
73. *Parada Venegas D., De la Fuente M.K., Landskron G., González M.J., Quera R., Dijkstra G., et al.* Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:277. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00277
74. *Tripolt N.J., Leber B., Triebel A., Köfeler H., Stadlbauer V., Sourij H.* Effect of Lactobacillus casei Shirota supplementation on trimethylamine-N-oxide levels in patients with metabolic syndrome: An open-label, randomized study. *Atherosclerosis.* 2015;242(1):141–4. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.005
75. *Al-Rubaye H., Perfetti G., Kaski J.C.* The Role of Microbiota in Cardiovascular Risk: Focus on Trimethylamine Oxide. *Curr Probl Cardiol.* 2019;44(6):182–96. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2018.06.005
76. *Noviński A., Ufnal M.* Trimethylamine N-oxide: A harmful, protective or diagnostic marker in lifestyle diseases? *Nutrition.* 2018;46:7–12. DOI: 10.1016/j.nut.2017.08.001
77. *Cho C.E., Caudill M.A.* Trimethylamine-N-Oxide: Friend, Foe, or Simply Caught in the Cross-Fire? *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(2):121–30. DOI: 10.1016/j.tem.2016.10.005
78. *Zeisel S.H., Warriar M.* Trimethylamine N-Oxide, the Microbiome, and Heart and Kidney Disease. *Annu Rev Nutr.* 2017;37:157–81. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071816-064732
79. *Canyelles M., Tondo M., Cedó L., Farrás M., Escolà-Gil J., Blanco-Vaca F.* Trimethylamine N-Oxide: A Link among Diet, Gut Microbiota, Gene Regulation of Liver and Intestine Cholesterol Homeostasis and HDL Function. *IJMS.* 2018;19(10):3228. DOI: 10.3390/ijms19103228
80. *Romano K.A., Vivas E.I., Amador-Noguez D., Rey F.E.* Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the pro-atherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. *mBio.* 2015;6(2):e02481. DOI: 10.1128/mBio.02481-14
81. *Velasquez M.T., Ramezani A., Manal A., Raj D.S.* Trimethylamine N-Oxide: The Good, the Bad and the Unknown. *Toxins (Basel).* 2016;8(11):326. DOI: 10.3390/toxins8110326
82. *Falony G., Vieira-Silva S., Raes J.* Microbiology Meets Big Data: The Case of Gut Microbiota-Derived Trimethylamine. *Annu Rev Microbiol.* 2015;69:305–21. DOI: 10.1146/annurev-micro-091014-104422
83. *Zhu Y., Li Q., Jiang H.* Gut microbiota in atherosclerosis: focus on trimethylamine N-oxide. *APMIS.* 2020;128(5):353–66. DOI: 10.1111/apm.13038
84. *Bennett B.J., de Aguiar Vallim T.Q., Wang Z., Shih D.M., Meng Y., Gregory J., et al.* Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metab.* 2013;17(1):49–60. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.12.011
85. *Chung S.J., Rim J.H., Ji D., Lee S., Yoo H.S., Jung J.H., et al.* Gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide as a biomarker in early Parkinson's disease. *Nutrition.* 2021;83:111090. DOI: 10.1016/j.nut.2020.111090
86. *Wu D., Cao M., Li N., Zhang A., Yu Z., Cheng J., et al.* Effect of trimethylamine N-oxide on inflammation and the gut microbiota in Helicobacter pylori-infected mice.

- Int Immunopharmacol. 2020;81:106026. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.106026
87. Wang X., Li X., Dong Y. Vitamin D Decreases Plasma Trimethylamine-N-oxide Level in Mice by Regulating Gut Microbiota. *Biomed Res Int.* 2020;2020:9896743. DOI: 10.1155/2020/9896743
 88. Hoyles L., Jiménez-Pranteda M.L., Chilloux J., Briat F., Myridakis A., Aranijs T., et al. Metabolic retroconversion of trimethylamine N-oxide and the gut microbiota. *Microbiome.* 2018;6(1):73. DOI: 10.1186/s40168-018-0461-0
 89. Borrel G., McCann A., Deane J., Neto M.C., Lynch D.B., Brugère J.F., O'Toole P.W. Genomics and metagenomics of trimethylamine-utilizing Archaea in the human gut microbiome. *ISME J.* 2017;11(9):2059–74. DOI: 10.1038/ismej.2017.72
 90. Liu Y., Dai M. Trimethylamine N-Oxide Generated by the Gut Microbiota Is Associated with Vascular Inflammation: New Insights into Atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:4634172. DOI: 10.1155/2020/4634172
 91. Nam H.S. Gut Microbiota and Ischemic Stroke: The Role of Trimethylamine N-Oxide. *J Stroke.* 2019;21(2):151–9. DOI: 10.5853/jos.2019.00472
 92. Subramaniam S., Fletcher C. Trimethylamine N-oxide: breathe new life. *Br J Pharmacol.* 2018;175(8):1344–53. DOI: 10.1111/bph.13959
 93. Manor O., Zubair N., Conomos M.P., Xu X., Rohwer J.E., Krafft C.E., et al. A Multi-omic Association Study of Trimethylamine N-Oxide. *Cell Rep.* 2018 Jul 24;24(4):935–46. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.06.096
 94. Sikora M., Kiss N., Stec A., Giebultowicz J., Samborowska E., Jazwiec R., et al. Trimethylamine N-Oxide, a Gut Microbiota-Derived Metabolite, Is Associated with Cardiovascular Risk in Psoriasis: A Cross-Sectional Pilot Study. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(4):1277–89. DOI: 10.1007/s13555-021-00547-3
 95. Vogt N.M., Romano K.A., Darst B.F., Engelman C.D., Johnson S.C., Carlsson C.M., et al. The gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide is elevated in Alzheimer's disease. *Alz Res Therapy.* 2018;10(1):124. DOI: 10.1186/s13195-018-0451-2
 96. Matsuzawa Y., Nakahashi H., Konishi M., Sato R., Kawashima C., Kikuchi S., et al. Microbiota-derived Trimethylamine N-oxide Predicts Cardiovascular Risk After STEMI. *Sci Rep.* 2019;9(1):11647. DOI: 10.1038/s41598-019-48246-6
 97. Dehghan P., Farhangi M.A., Nikniaz L., Nikniaz Z., Asghari-Jafarabadi M. Gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide (TMAO) potentially increases the risk of obesity in adults: An exploratory systematic review and dose-response meta-analysis. *Obes Rev.* 2020;21(5):e12993. DOI: 10.1111/obr.12993
 98. Macpherson M.E., Hov J.R., Ueland T., Dahl T.B., Kunnen M., et al. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine N-Oxide Associates With Inflammation in Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol.* 2020;11:574500. DOI: 10.3389/fimmu.2020.574500
 99. Naghipour S., Cox A.J., Peart J.N., Du Toit E.F., Headrick J.P. Trimethylamine N-oxide: heart of the microbiota-CVD nexus? *Nutr Res Rev.* 2021;34(1):125–46. DOI: 10.1017/S0954422420000177
 100. Yin J., Liao S.X., He Y., Wang S., Xia G.H., Liu F.T., et al. Dysbiosis of Gut Microbiota With Reduced Trimethylamine-N-Oxide Level in Patients With Large-Artery Atherosclerotic Stroke or Transient Ischemic Attack. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(11):e002699. DOI: 10.1161/JAHA.115.002699
 101. Cho C.E., Aardema N.D.J., Bunnell M.L., Larson D.P., Aguilar S.S., Bergeson J.R., et al. Effect of Choline Forms and Gut Microbiota Composition on Trimethylamine-N-Oxide Response in Healthy Men. *Nutrients.* 2020;12(8):2220. DOI: 10.3390/nu12082220
 102. Liu Z.Y., Tan X.Y., Li Q.J., Liao G.C., Fang A.P., et al. Trimethylamine N-oxide, a gut microbiota-dependent metabolite of choline, is positively associated with the risk of primary liver cancer: a case-control study. *Nutr Metab (Lond).* 2018;15(1):81. DOI: 10.1186/s12986-018-0319-2
 103. Xu K.Y., Xia G.H., Lu J.Q., Chen M.X., Zhen X., et al. Impaired renal function and dysbiosis of gut microbiota contribute to increased trimethylamine-N-oxide in chronic kidney disease patients. *Sci Rep.* 2017;7(1):1445. DOI: 10.1038/s41598-017-01387-y
 104. Sun T., Zhang Y., Yin J., Peng X., Zhou L., Huang S., et al. Association of Gut Microbiota-Dependent Metabolite Trimethylamine N-Oxide with First Ischemic Stroke. *J Atheroscler Thromb.* 2021;28(4):320–8. DOI: 10.5551/jat.55962
 105. Farhangi M.A. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide and all-cause mortality: Findings from an updated systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2020;78:110856. DOI: 10.1016/j.nut.2020.110856
 106. Farhangi M.A., Vajdi M. Novel findings of the association between gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide and inflammation: results from a systematic review and dose-response meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(16):2801–2823. doi: 10.1080/10408398.2020.1770199.
 107. Sahakian A.B., Jee S.R., Pimentel M. Methane and the gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci.* 2010 Aug;55(8):2135–43. DOI: 10.1007/s10620-009-1012-0
 108. Levitt M.D. Production and excretion of hydrogen gas in man. *N Engl J Med.* 1969 Jul 17;281(3):122–7. DOI: 10.1056/NEJM196907172810303
 109. Zhang Y., Xu J., Yang H. Hydrogen: An Endogenous Regulator of Liver Homeostasis. *Front Pharmacol.* 2020 Jun 11;11:877. DOI: 10.3389/fphar.2020.00877
 110. Carbonero F., Benefiel A.C., Gaskins H.R. Contributions of the microbial hydrogen economy to colonic homeostasis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012 Sep;9(9):504–18. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.85
 111. Wolf P.G., Biswas A., Morales S.E., Greening C., Gaskins H.R. H2 metabolism is widespread and diverse among human colonic microbes. *Gut Microbes.* 2016 May 3;7(3):235–45. DOI: 10.1080/19490976.2016.1182288
 112. Benoit S.L., Maier R.J., Sawers R.G., Greening C. Molecular Hydrogen Metabolism: a Widespread Trait of Pathogenic Bacteria and Protists. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2020 Jan 29;84(1):e00092-19. DOI: 10.1128/MMBR.00092-19
 113. Flint H.J., Scott K.P., Duncan S.H., Louis P., Forano E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes.* 2012 Jul-Aug;3(4):289–306. DOI: 10.4161/gmic.19897
 114. Nishimura N., Tanabe H., Komori E., Sasaki Y., Inoue R., Yamamoto T. Transplantation of High Hydrogen-Producing Microbiota Leads to Generation of Large Amounts of Colonic Hydrogen in Recipient Rats Fed High Amylose Maize Starch. *Nutrients.* 2018 Jan 29;10(2):144. DOI: 10.3390/nu10020144
 115. Kawashima M., Tsuno S., Matsumoto M., Tsubota K. Hydrogen-producing milk to prevent reduction in tear stability in persons using visual display terminals. *Ocul Surf.* 2019 Oct;17(4):714–21. DOI: 10.1016/j.jtos.2019.07.008
 116. Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K., Watanabe M., Nishimaki K., Yamagata K., et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med.* 2007 Jun;13(6):688–94. DOI: 10.1038/nm1577
 117. Liu S., Liu K., Sun Q., Liu W., Xu W., Denoble P., et al. Consumption of hydrogen water reduces paraquat-induced acute lung injury in rats. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:305086. DOI: 10.1155/2011/305086
 118. Iketani M., Sekimoto K., Igarashi T., Takahashi M., Komatsu M., Sakane I., et al. Administration of hydrogen-rich water prevents vascular aging of the aorta in LDL receptor-deficient mice. *Sci Rep.* 2018;8(1):16822. DOI: 10.1038/s41598-018-35239-0
 119. Li X., Li L., Liu X., Wu J., Sun X., Li Z., et al. Attenuation of Cardiac Ischaemia-reperfusion Injury by Treatment with Hydrogen-rich Water. *Curr Mol Med.* 2019;19(4):294–302. DOI: 10.2174/1566524019666190321113544

120. Gao Q., Song H., Wang X.T., Liang Y., Xi Y.J., Gao Y., et al. Molecular hydrogen increases resilience to stress in mice. *Sci Rep.* 2017;7(1):9625. DOI: 10.1038/s41598-017-10362-6
121. He B., Zhang Y., Kang B., Xiao J., Xie B., Wang Z. Protection of oral hydrogen water as an antioxidant on pulmonary hypertension. *Mol Biol Rep.* 2013;40(9):5513–21. DOI: 10.1007/s11033-013-2653-9
122. Kishimoto Y., Kato T., Ito M., Azuma Y., Fukasawa Y., Ohno K., et al. Hydrogen ameliorates pulmonary hypertension in rats by anti-inflammatory and antioxidant effects. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150(3):645–54. e3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.05.052
123. Wang W.L., Ge T.Y., Chen X., Mao Y., Zhu Y.Z. Advances in the Protective Mechanism of NO, H₂S, and H₂ in Myocardial Ischemic Injury. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:588206. DOI: 10.3389/fcvm.2020.588206
124. Barancik M., Kura B., LeBaron T.W., Bolli R., Buday J., Slezak J. Molecular and Cellular Mechanisms Associated with Effects of Molecular Hydrogen in Cardiovascular and Central Nervous Systems. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(12):1281. DOI: 10.3390/antiox9121281
125. Slezak J., Kura B., LeBaron T.W., Singal P.K., Buday J., Barancik M. Oxidative Stress and Pathways of Molecular Hydrogen Effects in Medicine. *Curr Pharm Des.* 2021;27(5):610–25. DOI: 10.2174/1381612826666200821114016
126. Alshami A., Einav S., Skrifvars M.B., Varon J. Administration of inhaled noble and other gases after cardiopulmonary resuscitation: A systematic review. *Am J Emerg Med.* 2020;38(10):2179–84. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.06.066
127. Ono H., Nishijima Y., Adachi N., Sakamoto M., Kudo Y., Kaneko K., et al. A basic study on molecular hydrogen (H₂) inhalation in acute cerebral ischemia patients for safety check with physiological parameters and measurement of blood H₂ level. *Med Gas Res.* 2012;2(1):21. DOI: 10.1186/2045-9912-2-21
128. Tamura T., Hayashida K., Sano M., Suzuki M., Shibusawa T., Yoshizawa J., et al. Feasibility and Safety of Hydrogen Gas Inhalation for Post-Cardiac Arrest Syndrome - First-in-Human Pilot Study. *Circ J.* 2016;80(8):1870–3. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0127
129. Tamura T., Hayashida K., Sano M., Onuki S., Suzuki M. Efficacy of inhaled HYdrogen on neurological outcome following BRain Ischemia During post-cardiac arrest care (HYBRID II trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017;18(1):488. DOI: 10.1186/s13063-017-2246-3
130. Tamura T., Suzuki M., Hayashida K., Kobayashi Y., Yoshizawa J., Shibusawa T., et al. Hydrogen gas inhalation alleviates oxidative stress in patients with post-cardiac arrest syndrome. *J Clin Biochem Nutr.* 2020;67(2):214–21. DOI: 10.3164/jcbs.19-101
131. Sakai T., Sato B., Hara K., Hara Y., Naritomi Y., Koyanagi S., Hara H., Nagao T., Ishibashi T. Consumption of water containing over 3.5 mg of dissolved hydrogen could improve vascular endothelial function. *Vasc Health Risk Manag.* 2014;10:591–7. DOI: 10.2147/VHRM.S68844
132. Ishibashi T., Kawamoto K., Matsuno K., Ishihara G., Baba T., Komori N. Peripheral endothelial function can be improved by daily consumption of water containing over 7 ppm of dissolved hydrogen: A randomized controlled trial. *PLoS One.* 2020;15(5):e0233484. DOI: 10.1371/journal.pone.0233484
133. Nakayama M., Itami N., Suzuki H., Hamada H., Yamamoto R., Tsunoda K., et al. Novel haemodialysis (HD) treatment employing molecular hydrogen (H₂)-enriched dialysis solution improves prognosis of chronic dialysis patients: A prospective observational study. *Sci Rep.* 2018;8(1):254. DOI: 10.1038/s41598-017-18537-x
134. Nakayama M., Watanabe K., Hayashi Y., Terawaki H., Zhu W.J., Kabayama S., Ito S. Translational Research of Peritoneal Dialysis Solution with Dissolved Molecular Hydrogen. *Contrib Nephrol.* 2018;196:162–70. DOI: 10.1159/000485717
135. Lu H., Chen W., Liu W., Si Y., Zhao T., Lai X., et al. Molecular hydrogen regulates PTEN-AKT-mTOR signaling via ROS to alleviate peritoneal dialysis-related peritoneal fibrosis. *FASEB J.* 2020;34(3):4134–46. DOI: 10.1096/fj.201901981R
136. Strocchi A., Levitt M.D. Factors affecting hydrogen production and consumption by human fecal flora. The critical roles of hydrogen tension and methanogenesis. *J Clin Invest.* 1992;89(4):1304–11. DOI: 10.1172/JCI115716
137. Christl S.U., Murgatroyd P.R., Gibson G.R., Cummings J.H. Production, metabolism, and excretion of hydrogen in the large intestine. *Gastroenterology.* 1992;102(4 Pt 1):1269–77.
138. Simrén M., Stotzer P.O. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut.* 2006 Mar;55(3):297–303. DOI: 10.1136/gut.2005.075127
139. Shin W. Medical applications of breath hydrogen measurements. *Anal Bioanal Chem.* 2014;406(16):3931–9. DOI: 10.1007/s00216-013-7606-6
140. Корниенко Е.А., Кубалова С.С., Дмитриенко М.А., Джагацпаян И.Э. Клиническое применение водородного дыхательного теста в диагностике лактазной недостаточности и синдрома избыточного бактериального роста у детей раннего возраста. *Педиатр.* 2013;4(1):9–15. [Korniyenko Ye.A., Kubalova S. S., Dmitriyenko M.A., Dzhagatspanyan I. E. Clinical implication of the Hydrogen Breath Test for diagnosis of lactose intolerance and overgrows syndrome in infants. *Pediatrician.* 2013;4(1):9–15].
141. Ивашкин К. В., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т., Плюснин С.В., Жаркова М.С., Масленников Р.В. и др. Сократительная функция миокарда у пациентов с циррозом печени и синдромом избыточного бактериального роста. *Кардиология.* 2019;59(4):67–73. doiDOI: 10.18087/cardio.2019.4.10252 [Ivashkin K.V., Shirokova E.N., Ivashkin V.T., Plyusnin S.V., Zharkova M.S., Maslennikov R.V., Shkirtladze M.R., Maevskaya M.V. Myocardial Contractile Function in Patients with Liver Cirrhosis and Syndrome of Bacterial Overgrowth Syndrome. *Kardiologiya.* 2019;59(4):67–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.4.10252>].
142. Di Stefano M., Mengoli C., Bergonzi M., Pagani E., Corazza G.R. Hydrogen breath test and intestinal gas production. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17 Suppl 2:36–8.
143. Rezaie A., Buresi M., Lembo A., Lin H., McCallum R., Rao S., et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(5):775–84. DOI: 10.1038/ajg.2017.46
144. Hammer H.F., Fox M.R., Keller J., Salvatore S., Basilisco G., Hammer J., et al. European H₂-CH₄-breath test group. European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients: European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Neurogastroenterology and Motility, and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition consensus. *United European Gastroenterol J.* 2022;10(1):15–40. DOI: 10.1002/ueg2.12133
145. Nava G.M., Carbonero F., Croix J.A., Greenberg E., Gaskins H.R. Abundance and diversity of mucosa-associated hydrogenotrophic microbes in the healthy human colon. *ISME J.* 2012;6(1):57–70. DOI: 10.1038/ismej.2011.90
146. Miller T.L., Wolin M.J. *Methanosphaera stadtmaniae* gen. nov., sp. nov.: a species that forms methane by reducing methanol with hydrogen. *Arch Microbiol.* 1985;141(2):116–22. DOI: 10.1007/BF00423270
147. Gaci N., Borrel G., Tottéy W., O’Toole P.W., Brugère J.F. Archaea and the human gut: new beginning of an old story. *World J Gastroenterol.* 2014;20(43):16062–78. DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16062
148. Palmer C., Bik E.M., DiGiulio D.B., Relman D.A., Brown P.O. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5(7):e177. DOI: 10.1371/journal.pbio.0050177

149. *Abell G.C.J., Michael A. Conlon & Alexandra L. McOrist* Methanogenic archaea in adult human faecal samples are inversely related to butyrate concentration, Microbial Ecology in Health and Disease, 2006;18:3–4:154–160. DOI: 10.1080/08910600601048969.
150. *Polag D., Leiß O., Keppler F.* Age dependent breath methane in the German population. *Sci Total Environ.* 2014;481:582–7. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2014.02.086
151. *Polag D., Keppler F.* Global methane emissions from the human body: Past, present and future. *Atmospheric Environment.* 2019;214:116823. DOI: 10.1016/j.atmosenv.2019.116823
152. *Chang, B.W., Pimentel M., Christopher J., Chang, K., Chua A.* Rezaie *Mol*1865 Prevalence of Excessive Intestinal Methane Production and Its Variability With Age and Gender: A Large-Scale Database Analysis. *Gastroenterology.* 2015;148(4):S729–30. DOI: 10.1016/S0016-5085(15)32494-X
153. Takakura W., Oh S.J., Singer-Englar T., Mirocha J., Leite G., Fridman A., et al. Comparing the rates of methane production in patients with and without appendectomy: results from a large-scale cohort. *Sci Rep.* 2020;10(1):867. DOI: 10.1038/s41598-020-57662-y
154. Chen J., Sali A., Vitetta L. The gallbladder and vermiform appendix influence the assemblage of intestinal microorganisms. *Future Microbiol.* 2020 May;15:541–55. DOI: 10.2217/fmb-2019-0325
155. *Nishijima S., Suda W., Oshima K., Kim S.W., Hirose Y., Morita H., et al.* The gut microbiome of healthy Japanese and its microbial and functional uniqueness. *DNA Res.* 2016;23(2):125–33. DOI: 10.1093/dnares/dsw002
156. *O’Keefe S.J., Chung D., Mahmoud N., Sepulveda A.R., Manafe M., Arch J., et al.* Why do African Americans get more colon cancer than Native Africans? *J Nutr.* 2007;137(1 Suppl):175S–182S. DOI: 10.1093/jn/137.1.175S
157. *Nava G.M., Carbonero F., Ou J., Benefiel A.C., O’Keefe S.J., Gaskins H.R.* Hydrogenotrophic microbiota distinguish native Africans from African and European Americans. *Environ Microbiol Rep.* 2012;4(3):307–15. DOI: 10.1111/j.1758-2229.2012.00334.x
158. *Weaver G.A., Krause J.A., Miller T.L., Wolin M.J.* Incidence of methanogenic bacteria in a sigmoidoscopy population: an association of methanogenic bacteria and diverticulosis. *Gut.* 1986;27(6):698–704. DOI: 10.1136/gut.27.6.698
159. *Stewart J.A., Chadwick V.S., Murray A.* Carriage, quantification, and predominance of methanogens and sulfate-reducing bacteria in faecal samples. *Lett Appl Microbiol.* 2006;43(1):58–63. DOI: 10.1111/j.1472-765X.2006.01906.x
160. *Mathur R., Amichai M., Chua K.S., Mirocha J., Barlow G.M., Pimentel M.* Methane and hydrogen positivity on breath test is associated with greater body mass index and body fat. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):E698–702. DOI: 10.1210/jc.2012-3144
161. *Ozato N., Saito S., Yamaguchi T., Katashima M., Tokuda I., Sawada K., et al.* Association between breath methane concentration and visceral fat area: a population-based cross-sectional study. *J Breath Res.* 2020;14(2):026008. DOI: 10.1088/1752-7163/ab61c6
162. *Shah R.V., Murthy V.L., Abbasi S.A., Blankstein R., Kwong R.Y., Goldfine A.B., et al.* Visceral adiposity and the risk of metabolic syndrome across body mass index: the MESA Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(12):1221–35. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.07.017
163. *Saito S., Mori A., Osaki N., Katsuragi Y.* Diacylglycerol Enhances the Effects of Alpha-Linolenic Acid Against Visceral Fat: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring).* 2017;25(10):1667–75. DOI: 10.1002/oby.21938
164. *Chatterjee S., Park S., Low K., Kong Y., Pimentel M.* The degree of breath methane production in IBS correlates with the severity of constipation. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(4):837–41. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01072.x
165. *Singh P., Duehren S., Katon J., Rangan V., Ballou S., Patel R., et al.* Breath Methane Does Not Correlate With Constipation Severity or Bloating in Patients With Constipation. *J Clin Gastroenterol.* 2020;54(4):365–9. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001239
166. *Sogodogo E., Doumbo O., Aboudharam G., Kouriba B., Diawara O., Koita H., et al.* First characterization of methanogens in oral cavity in Malian patients with oral cavity pathologies. *BMC Oral Health.* 2019;19(1):232. DOI: 10.1186/s12903-019-0929-8
167. *Erdrich S., Tan E.C.K., Hawrelak J.A., Myers S.P., Harnett J.E.* Hydrogen-methane breath testing results influenced by oral hygiene. *Sci Rep.* 2021;11(1):26. DOI: 10.1038/s41598-020-79554-x
168. *Barton L.L., Ritz N.L., Fauque G.D., Lin H.C.* Sulfur Cycling and the Intestinal Microbiome. *Dig Dis Sci.* 2017;62(9):2241–57. DOI: 10.1007/s10620-017-4689-5
169. *Beaumont M., Portune K.J., Steuer N., Lan A., Cerrudo V., Audebert M., et al.* Quantity and source of dietary protein influence metabolite production by gut microbiota and rectal mucosa gene expression: a randomized, parallel, double-blind trial in overweight humans. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(4):1005–19. DOI: 10.3945/ajcn.117.158816
170. *Birchenough G., Schroeder B.O., Bäckhed F., Hansson G.C.* Dietary destabilisation of the balance between the microbiota and the colonic mucus barrier. *Gut Microbes.* 2019;10(2):246–50. DOI: 10.1080/19490976.2018.1513765
171. *Tomasova L., Konopelski P., Ufnal M.* Gut Bacteria and Hydrogen Sulfide: The New Old Players in Circulatory System Homeostasis. *Molecules.* 2016;21(11):1558. DOI: 10.3390/molecules21111558
172. *Guo F.F., Yu T.C., Hong J., Fang J.Y.* Emerging Roles of Hydrogen Sulfide in Inflammatory and Neoplastic Colonic Diseases. *Front Physiol.* 2016;7:156. DOI: 10.3389/fphys.2016.00156
173. *Rey F.E., Gonzalez M.D., Cheng J., Wu M., Ahern P.P., Gordon J.I.* Metabolic niche of a prominent sulfate-reducing human gut bacterium. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(33):13582–7. DOI: 10.1073/pnas.1312524110
174. *Pimentel M., Saad R.J., Long M.D., Rao S.S.C.* ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(2):165–78. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000501
175. *Shibuya N., Mikami Y., Kimura Y., Nagahara N., Kimura H.* Vascular endothelium expresses 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase and produces hydrogen sulfide. *J Biochem.* 2009;146(5):623–6. DOI: 10.1093/jb/mvp111
176. *Bazhanov N., Ansar M., Ivanciuc T., Garofalo R.P., Casola A.* Hydrogen Sulfide: A Novel Player in Airway Development, Pathophysiology of Respiratory Diseases, and Antiviral Defenses. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017;57(4):403–10. DOI: 10.1165/rcmb.2017-0114TR
177. *Beltowski J.* Synthesis, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Hydrogen Sulfide: An Overview. *Methods Mol Biol.* 2019;2007:1–8. DOI: 10.1007/978-1-4939-9528-8_1
178. *Suzuki Y., Saito J., Munakata M., Shibata Y.* Hydrogen sulfide as a novel biomarker of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Allergol Int.* 2021;70(2):181–9. DOI: 10.1016/j.alit.2020.10.003
179. *Flannigan K.L., McCoy K.D., Wallace J.L.* Eukaryotic and prokaryotic contributions to colonic hydrogen sulfide synthesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011;301(1):G188–93. DOI: 10.1152/ajpgi.00105.2011
180. *Shen X., Carlström M., Borniquel S., Jädert C., Kevil C.G., Lundberg J.O.* Microbial regulation of host hydrogen sulfide bioavailability and metabolism. *Free Radic Biol Med.* 2013;60:195–200. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.024
181. *Yang G.* H₂S as a potential defense against COVID-19? *Am J Physiol Cell Physiol.* 2020;319(2):C244–9. DOI: 10.1152/ajpcell.00187.2020
182. *Hampelska K., Jaworska M.M., Babalska Z.L., Karpiński T.M.* The Role of Oral Microbiota in Intra-Oral Halitosis. *J Clin Med.* 2020;9(8):2484. DOI: 10.3390/jcm9082484
183. *Laleman I., Dekeyser C., Wylleman A., Teughels W., Quirynen M.* The OralChroma™ CHM-2: a comparison with the OralChroma™ CHM-1. *Clin Oral Investig.* 2020;24(8):2829–36. DOI: 10.1007/s00784-019-03148-9

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Медведев Олег Стефанович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова; руководитель лаборатории экспериментальной фармакологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова».
Контактная информация: medvedev@fbm.msu.ru; 119991, г. Москва, Ломоносовский просп. д. 27, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8942-4851>

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: poluektova3_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1312-120x>

Кудрявцева Анна Викторовна — кандидат биологических наук, заведующая лабораторией постгеномных исследований, заместитель директора по научной работе ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН».
Контактная информация: rhizamoeba@mail.ru; 119334, г. Москва, ул. Вавилова, 32, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3722-8207>

Бахтогаримов Ильдар Рамилевич — аспирант, старший лаборант лаборатории постгеномных исследований ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН».
Контактная информация: bakhtogarimov@gmail.com; 119334, г. Москва, ул. Вавилова, 32, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0937-313X>

Карчевская Анна Евгеньевна* — младший научный сотрудник лаборатории общей и клинической нейрофизиологии ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, медицинский психолог ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко»; студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: KarchevskayaAE@nsi.ru; 119048, Москва, Трубетская ул., 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6647-0572>

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Oleg S. Medvedev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Pharmacology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Head of the Laboratory of Experimental Pharmacology, Chazov National Medical Research Center of Cardiology.

Contact information: medvedev@fbm.msu.ru; 119991, Moscow, Lomonosovskiy Ave., 27, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8942-4851>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: poluektova3_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1312-120x>

Anna V. Kudryavtseva — Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Postgenomic Research; Deputy Director for Science, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences.

Contact information: rhizamoeba@mail.ru; 119334, Moscow, Vavilova str., 32, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3722-8207>

Ildar R. Bakhtogarimov — Postgraduate Student, Senior Laboratory Assistant, Laboratory of Postgenomic Research, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences.

Contact information: bakhtogarimov@gmail.com; 119334, Moscow, Vavilova str., 32, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0937-313X>

Anna E. Karchevskaya* — Junior Researcher, Laboratory of General and Clinical Neurophysiology, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences; Physician (medical psychology), N.N. Burdenko Neurosurgery Research Institute; Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: KarchevskayaAE@nsi.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6647-0572>

Поступила: 16.12.2021 Поступила после исправления: 15.02.2022 Принята: 25.02.2022

Опубликована: 15.05.2022

Submitted: 16.12.2021 Revision received: 15.02.2022 Accepted: 25.02.2022 Published: 15.05.2022

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author