

©В. Г. Маричереда, І. О. Адоніна

Одеський національний медичний університет

## МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОБІОТИ КИШЕЧНИКА У ВАГІТНИХ

**Мета дослідження** – визначення переваг та недоліків різних методів відбору проб для вивчення мікробіоти кишечника під час вагітності.

**Матеріали та методи.** Проведено бібліометричний та контент-аналіз публікацій останніх 5 років, присвячених проблемі дослідження складу мікробіоценозів кишечника у жінок репродуктивного віку та вагітних. Інформаційний пошук здійснено у базах даних PubMed, EMBASE, OVID, CINAHL. Додатково проведено дослідження мікробіоти зразків калу 57 вагітних жінок, в тому числі 27 – з аліментарно-конституційним ожирінням I–II ступенів (основна група), 30 – практично здорових жінок нормотрофного статусу (ІМТ=20–25 кг/м<sup>2</sup>) із фізіологічним перебігом вагітності. Дослідження було виконано у сертифікованій лабораторії «Синево» (м. Одеса). Статистичну обробку одержаних результатів проводили методом дисперсійного аналізу за допомогою програмного забезпечення Statistica 14.0 (ТІВСО, США).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Лише частину з відомих методів дослідження мікробіоценозів кишечника можна застосовувати у вагітних. Перевагу віддають мінімально інвазивним методам, які не потребують складної підготовки кишечника та мають мінімальний ризик вторинної контамінації. Наші власні спостереження показали, що у вагітних з ожирінням частіше трапляється мікробіота кишечника (МК), яка відповідає II ступеню дисбіозу, ніж у контрольній групі, відповідно, 33,3 та 6,7 % ( $\chi^2=6,49$ ,  $df=1$ ,  $p=0,01$ ). Випадків III ступеня дисбіозу не було виявлено в жодній вагітній.

**Висновки.** Серед сучасних методів відбору проб для дослідження мікробіоти кишечника у вагітних найбільш перспективними є аспірація кишкового вмісту, мікробрашинг та застосування «інтелектуальної капсули». У вагітних з ожирінням частіше, ніж у контролі, зустрічається II ступінь дисбіозу ( $\chi^2=6,49$ ,  $df=1$ ,  $p=0,01$ ).

**Ключові слова:** мікробіоценоз кишечника; дисбіоз; вагітність; діагностика.

V. G. Marichereda, I. O. Adonina

Odesa National Medical University

### INTESTINAL MICROBIOTA RESEARCH METHODS IN PREGNANT WOMEN

**The aim of the study** – to provide a comparative assessment of sampling methods for the study of intestinal microbiota during pregnancy.

**Materials and Methods.** A bibliometric and content analysis of publications of the last 5 years dedicated to the problem of researching the composition of intestinal microbiocenoses in women of reproductive age and pregnant women was carried out. The information search was carried out in PubMed, EMBASE, OVID, CINAHL databases. In addition, a study of the microbiota of stool samples of 57 pregnant women was conducted, including 27 – with dietary and constitutional obesity of the I–II degree (the main group), 30 – practically healthy women of normotrophic status (BMI = 20–25 kg/m<sup>2</sup>) with a physiological course of pregnancy. The research was carried out in the certified laboratory "Synevo" (Odesa). Statistical processing of the obtained results was carried out by the method of variance analysis using the Statistica 14.0 software (TIBCO, USA).

**Results and Discussion.** Only part of the known methods of researching intestinal microbiocenoses can be used in pregnant women. Preference is given to minimally invasive methods that do not require complex bowel preparation and have a minimal risk of secondary contamination. Our own observations showed that in pregnant women with obesity, MK, which corresponds to the II degree of dysbiosis, occurs more often than in the control group – 33.3 % and 6.7 %, respectively ( $\chi^2=6.49$   $df=1$   $p=0.01$ ). Cases of III degree dysbiosis were not detected in any pregnant woman.

**Conclusions.** 1. Among the modern methods of sampling for the study of intestinal microbiota in pregnant women, the most promising are aspiration of intestinal contents, microbrushing and the use of an "intelligent capsule". 2. In pregnant women with obesity, II degree of dysbiosis occurs more often than in controls ( $\chi^2=6.49$   $df=1$   $p=0.01$ ).

**Key words:** intestinal microbiocenosis; dysbiosis; pregnancy; diagnosis.

**ВСТУП.** Мікробіоту кишечника (МК) в останні роки вважають одним із найважливіших індикаторів індивідуального здоров'я [1–3]. Під час вагітності якісний та кількісний склад МК є особливо важливим через її вирішальну роль в отриманні поживних речовин, імунній відповіді та участі у захисті від інфекції. Останніми роками багато досліджень вивчали часові зміни мікробіоценозів у вагітних жінок і виявили різко змінену структуру МК на різних стадіях вагітності у частини жінок, в яких згодом розвивалася дисфункція плаценти та інші акушерські ускладнення. Характеристики МК під час вагітності залежать від загального фізичного стану

жінки (аліментарний статус, гормональний профіль, стан вегетативної та ентеральної нервової системи), чинників навколишнього середовища, харчових звичок тощо [4, 5].

У свою чергу, зміни мікробіоти кишечника можуть мати подальший вплив на виникнення гестаційних захворювань, стан плода, результати вагітності і навіть на розвиток імунітету потомства [4–6]. Ряд кишкових мікробів вже ідентифіковано як безпосередніх учасників цих процесів. Наприклад, протизапальна коменсальна *Faecalibacterium* негативно корелює із проникністю кишечника під час вагітності, знижується у жінок з гестаційним

цукровим діабетом і бере участь у дозріванні кишкових мікробів у немовлят [6].

Відомо, що склад МК відрізняється в різних ділянках шлунково-кишкового тракту [1, 2], а загальна кількість видів кишкових бактерій, виділених у людини, сягає двох тисяч [3]. Вважають, що фізіологічні зміни в різних ділянках тонкої та товстої кишок, включаючи хімічні та поживні градієнти та ізольовану імунну активність господаря, впливають на склад бактеріальних спільнот [1]. МК відіграє вирішальну роль у внутрішньому середовищі людини. Розвиток її починається внутрішньоутробно з колонізації кишечника плода мікроорганізмами матері. У подальшому на МК впливають спосіб пологів, спосіб вигодування, особиста гігієна, харчові звички тощо [1, 4, 5].

Так, дієта з низьким вмістом вуглеводів може значно зменшити кількість бактерій, що виробляють масляну кислоту (зокрема, *Roseburia* та *Bifidobacterium*), тим самим зменшуючи вироблення масляної кислоти та знижуючи захисний ефект щодо кишечника [1, 2, 4]. З іншого боку, надмірне споживання вуглеводів може приводити до надмірного розвитку флори, що сприяє розвитку проявів синдрому надлишкового бактеріального росту – метеоризму, абдомінального дискомфорту, болю в животі, діареї, мальабсорбції та мальдигестії. Незрілу кишкову мікробіоту вважають однією з причин гіпотрофії дітей першого року життя. Дуже важливим чинником формування здорової МК є грудне вигодування. Олігосахариди людського молока можуть полегшити гіпотрофію, регулюючи мікробіом та покращуючи засвоєння макро- та мікронутрієнтів [7]. Крім того, виникнення багатьох захворювань, зокрема інфекції *Clostridium difficile*, запального захворювання кишечника (IBD) і синдрому подразненого кишечника (IBS), також пов'язане зі зміною мікробіоти кишечника. Тривале застосування великої кількості антибіотиків широкого спектра дії може призвести до дисбактеріозу та навіть до розвитку псевдомембранозного коліту [1, 2, 8].

Оскільки існують численні зв'язки між кишковою мікробіотою та здоров'ям людини, особливо важливо проаналізувати зв'язок між змінами кишкової мікробіоти та виникненням, прогресуванням і прогнозом захворювання. У минулому аналіз МК ґрунтувався виключно на бактеріоскопічному та бактеріологічному методах, але труднощі з культивуванням анаеробних бактерій, яких у кишечнику багато, серйозно впливали на точність аналізу [9]. В останні роки розвиток молекулярно-генетичних методів, зокрема секвенування наступного покоління (NGS), яке може точно аналізувати мікробні компоненти без культивування мікроорганізмів, спричинило справжню революцію у дослідженні кишкового мікробіома. Однак критично важливо зібрати відповідні зразки кишкової мікробіоти для NGS. Сучасні методи відбору зразків калу, біопсії слизової оболонки та кишкової аспірації, усі з яких можуть мати певні дефекти, не завжди можуть точно відобразити склад мікробіома кишечника [10].

У даний час технології секвенування зазвичай базуються на зразках, зібраних із фекалій, біопсії слизової оболонки, кишкової рідини тощо. Однак різні частини шлунково-кишкового тракту мають різні фізіологічні характеристики, важливі для певних видів живої мікробіоти. Крім того, всі існуючі методи відбору зразків мають недоліки. Наприклад, зразки фекалій є лише проксі кишкової мікробіоти, тоді як біопсія є інвазивною для пацієнтів і не

підходить для здорових осіб, у тому числі вагітних. Нові технології відбору зразків, зокрема пристрій для асептичної біопсії Брісбена та «інтелектуальна капсула» [10, 11], надихають на розробку майбутніх методів точного опису кишкового мікробіома, однак висока їх вартість стримує поширення методу в практиці.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – визначення переваг та недоліків різних методів відбору проб для вивчення мікробіоти кишечника під час вагітності.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Дослідження проведено шляхом бібліометричного та контент-аналізу публікацій останніх 5 років, присвячених проблемі дослідження складу МК у жінок репродуктивного віку та вагітних. Інформаційний пошук проведено у базах даних PubMed, EMBASE, OVID, CINAHL. Із первинного масиву (563 джерел) відібрано для подальшого аналізу 15 джерел із найбільш суттєвою доказовою базою.

Додатково проведено дослідження мікробіоти зразків калу 57 вагітних жінок, в тому числі 27 – з аліментарно-конституційним ожирінням I–II ступенів (основна група), 30 – практично здорових жінок нормотрофного статусу (ІМТ=20–25 кг/м<sup>2</sup>) із фізіологічним перебігом вагітності. Дослідження було виконано у сертифікованій лабораторії «Синево» (м. Одеса).

Ступінь дисбіотичного процесу в кишечнику визначали за такою схемою [8, 12]:

– I ступінь – незначне зниження кількості біфідобактерій та/або лактобактерій на 1–2 порядки, зниження або підвищення вмісту кишкових паличок із появою невеликих титрів змінених форм (з гемолітичними властивостями або лактозонегативними штамми);

– II ступінь – наявність одного виду умовно-патогенних мікроорганізмів у концентрації не вище 10<sup>5</sup> КУО/г або асоціації умовно-патогенних бактерій у невеликих титрах: *E. coli* lac (-), *E. coli* hem (+), *Proteus* spp., *Clostridium* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterococcus* spp., *Acinetobacter* spp.;

– III ступінь – високий титр умовно-патогенних мікроорганізмів як одного виду, так і в асоціаціях.

Перед забором проби калу, за 2–3 дні, вагітній рекомендували обмежити вживання солодощів, газованих напоїв, молочнокислих продуктів, відмінити приймання проносних препаратів та припинити введення ректальних свічок. Кал збирали в стерильний одноразовий контейнер із кришкою, що загвинчується, і ложечкою в кількості не більше третини від об'єму.

Статистичну обробку одержаних результатів проводили методом дисперсійного аналізу за допомогою програмного забезпечення Statistica 14.0 (ТІВСО, США) [13].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** На сьогодні відомо декілька методів відбору проб для дослідження МК [13–18], але лише частину з них можна застосовувати у вагітних (табл.). Перевагу віддають мінімально інвазивним методам, які не потребують складної підготовки кишечника та мають мінімальний ризик вторинної контамінації [10].

Незважаючи на значні зусилля дослідників для отримання точних зразків, недоліки сучасних методів відбору проб непереконливі. Буде важко отримати точні результати з неточних зразків. Фекалії стали джерелом зразків для більшості досліджень бактеріальної флори через їх зручність і неінвазивність, але навіть вміст мікробіоти в

Таблиця. Методи відбору проб для дослідження мікробіоти кишечника

| Метод  | Переваги   | Недоліки  |
|--|--|---|
| Аналіз калу  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– технічна простота</li> <li>– можливість відбору повторних проб</li> <li>– економічно доступний</li> <li>– неінвазивний</li> </ul>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>– не враховує змін МК</li> <li>– неможливість досліджувати МК тонкого кишечника та проксимальних відділів товстого кишечника</li> <li>– нерівномірний розподіл мікроорганізмів у первинному зразку</li> </ul>      |
| Біопсія  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– контрольований відбір проби (місце та об'єм)</li> <li>– адекватне відображення вмісту мікроорганізмів у тканинах стінки кишечника</li> </ul>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>– інвазивний метод</li> <li>– можливість вторинної контамінації</li> <li>– ризик кровотечі</li> <li>– потребує часу</li> <li>– дорогий</li> <li>– не придатний для обстеження здорових осіб та вагітних</li> </ul> |
| Мікробрашинг   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– контрольований відбір проби</li> <li>– адекватне відображення вмісту мікроорганізмів у тканинах стінки кишечника</li> </ul>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>– вплив підготовки кишечника</li> <li>– можливість вторинної контамінації</li> <li>– дорогий</li> <li>– потребує часу</li> </ul>   |
| Лазерна мікродисекція  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– точне відображення взаємовідношень «хазяїн–мікроорганізм»</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– вплив підготовки кишечника</li> <li>– можливість вторинної контамінації</li> <li>– дорогий</li> <li>– потребує часу</li> <li>– не придатний для обстеження здорових осіб та вагітних</li> </ul>                  |
| Катетерна аспірація  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– точне відображення мікробіоти просвіту кишечника</li> <li>– контрольований відбір проби</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– вплив підготовки кишечника</li> <li>– можливість вторинної контамінації</li> <li>– дорогий</li> <li>– потребує часу</li> </ul>   |
| «Розумна капсула»  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– точне відображення мікробіоти просвіту кишечника</li> <li>– не потребує спеціальної підготовки</li> <li>– відсутній ризик контамінації</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– технічно складний</li> <li>– дорогий</li> </ul>  |
| Хірургічний матеріал (дослідження тканин після резекцій)                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>– точне відображення мікроорганізмів тканини</li> <li>– контрольований забір</li> <li>– відсутність контамінації</li> </ul>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>– вплив підготовки до оперативного втручання</li> <li>– можливий тільки у випадку хірургічного лікування патології кишечника</li> </ul>  |
| Модель <i>in vivo</i> (хворі з ілеостомією)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– відсутність контамінації</li> <li>– зручність</li> <li>– можливість повторного відбору проб</li> <li>– низька ціна</li> </ul>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>– змінена анатомія ШКТ</li> <li>– не придатна для здорових осіб та вагітних</li> </ul>   |
| Флюоресцентна гібридизація <i>in situ</i> – FISH (fluorescence <i>in situ</i> hybridization) | <ul style="list-style-type: none"> <li>– контрольований відбір проб</li> <li>– точне відображення взаємодії «хазяїн–мікроорганізм»</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– технічно складний</li> <li>– дорогий</li> <li>– не придатний для дослідження полікомпонентного МК</li> </ul>   |

нижньому відділі травного тракту є дуже варіабельним (Zmora et al., 2018) [19]. Більшість решти методів забору є інвазивними і не підходять для вагітних. Проблеми, які необхідно вирішити в майбутніх методах відбору проб, повинні включати зменшення інвазивності, відсутність перехресного забруднення відбору проб у фіксованих точках та мінімізацію порушення нормальної фізіології кишечника [10].

Точність зразків має значний вплив на цінність досліджень кишкової мікробіоти; отже, для забезпечення надійності дослідження необхідні точніші методи відбору проб. Конструкція майбутніх оптимальних пристроїв для збору кишкової мікробіоти повинна відповідати таким вимогам. По-перше, пристрої можуть ефективно збирати кишковий вміст у фіксованій точці та запобігати перехресному за-

брудненню зразків. По-друге, розмір пристроїв повинен бути невеликим, що забезпечує плавне проходження через пілорус та ілеоцекальний клапан. Тоді пристрій простий за структурою та простий в управлінні, а процес забору викликає менше психологічного тиску та дискомфорту. Матеріал, який використовується в обладнанні, має бути не токсичним, не шкідливим, не тератогенним і не канцерогенним [10, 12]. Крім того, вартість пристроїв також є ключовим фактором для великих когортних досліджень. Нарешті, враховуючи, що підготовка кишечника має більший вплив на склад мікробіоти кишечника, нові технології найкраще виключають цю процедуру [10, 11, 13–18]. З огляду на недоліки поточних методів відбору проб, розробка точніших методів відбору проб є критичною для майбутніх досліджень кишкової мікробіоти. Щоб

задовольнити ці вимоги, розробка пристроїв для ковтання здається найбільш можливим методом. У майбутньому невеликі автономні пристрої для відбору зразків дозволять дослідникам і клініцистам вивчати кишкову флору з високою специфічністю, локалізацією та чутливістю. З іншого боку, просторова структура кишкової флори також є важливим компонентом вивчення взаємодії між флорою та хазяїном. З етичних міркувань, видається непрактичним збирати зразки, що містять інформацію про позиційне співвідношення між мікробами та кишечником.

У дослідженні Yang F. et al. (2020) ідентифіковано та таксономічно анотовано 7701 оперативну таксономічну одиницю, в тому числі 32,5 % надійно анотованих до відомого виду та 86 % анотованих до роду чи родини мікроорганізмів. За даними авторів, у кишкової мікробіоті вагітних жінок домінували два основні типи бактерій, Firmicutes (на частку яких припадало 78,8 % від загальної кількості послідовностей) і Bacteroidetes (11,9 %). Крім того, МК вагітних містили Actinobacteria (5,6 %), Proteobacteria (1,8 %), Verrucomicrobia (0,7 %) і Euryarchaeota (тип архей, 0,6 %). Ці дані відповідали мікробному пейзажу, одержаному в невагітних жінок [20].

Наші власні спостереження показали, що у вагітних з ожирінням частіше зустрічається МК, який відповідає II ступеню дисбіозу, ніж у контрольній групі, відповідно, 33,3 та 6,7 % ( $\chi^2=6,49$ ,  $df=1$ ,  $p=0,01$ ). Випадків III ступеня дисбіозу не було виявлено в жодній вагітній.

Причини цих відмінностей залишаються до кінця не з'ясованими, але, ймовірно, вони пов'язані із вмістом пропіонобактерій у МК та активацією прозапальних механізмів у вагітних з ожирінням [2]. Недоступність більш точних методів дослідження МК в умовах вітчизняних ЛПЗ обмежує можливості клінічного моніторингу, але із впровадженням нових методів відбору проб та їх аналізу ситуація може суттєво змінитися.

**ВИСНОВКИ.** 1. Серед сучасних методів відбору проб для дослідження мікробіоти кишечника у вагітних найбільш перспективними є аспірація кишкового вмісту, мікробрашинг та застосування «інтелектуальної капсули».

2. У вагітних з ожирінням частіше, ніж у контролі, зустрічається II ступінь дисбіозу ( $\chi^2=6,49$ ,  $df=1$ ,  $p=0,01$ ).

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ** пов'язані із дослідженням якісного складу мікробіоценозів кишечника у жінок з ожирінням на різних термінах гестації.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Durack J. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy / J. Durack, S. V. Lynch // *J. Exp. Med.* – 2019. – Vol. 216 (1). – P. 20–40.
- Fan Y. Gut microbiota in human metabolic health and disease / Y. Fan, O. Pedersen // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2021. – Vol. 19 (1). – P. 55–71.
- Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review / W. H. W. Tang, F. Bäckhed, U. Landmesser, S. L. Hazen // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 73 (16). – P. 2089–2105.
- Systematic analysis of gut microbiota in pregnant women and its correlations with individual heterogeneity / H. Yang, R. Guo, S. Li [et al.] // *npj Biofilms Microbiomes.* – 2020. – Vol. 6. – P. 32.
- Pregnancy-related changes in the maternal gut microbiota are dependent upon the mother's periconceptional diet / W. Gohir, F. J. Whelan, M. G. Surette [et al.] // *Gut Microbes.* – 2015. – Vol. 6 (5). – P. 310–320.
- The Role of Microbiomes in Pregnant Women and Offspring: Research Progress of Recent Years / Y. Yao, X. Cai, C. Chen [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 643.
- Moubareck C. A. Human Milk Microbiota and Oligosaccharides: A Glimpse into Benefits, Diversity, and Correlations / C. A. Moubareck // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13 (4). – P. 1123.
- Ткач С. М. Кишечная микробиота в норме и при патологии. Современные подходы к диагностике и коррекции кишечного дисбиоза / С. М. Ткач, К. С. Пучков, А. К. Сизенко. – К. : Твиса ЛТД, 2014. – 149 с.
- Sarangi A. N. Methods for Studying Gut Microbiota: A Primer for Physicians / A. N. Sarangi, A. Goel, R. Aggarwal // *J. Clin. Exp. Hepatol.* – 2019. – Vol. 9 (1). – P. 62–73.
- Current Sampling Methods for Gut Microbiota: A Call for More Precise Devices / Q. Tang, G. Jin, G. Wang [et al.] // *Front. Cell Infect. Microbiol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 151.
- An Ingestible Self-Polymerizing System for Targeted Sampling of Gut Microbiota and Biomarkers / L. Chen, L. Gruzinskyte, S. L. Jørgensen [et al.] // *ACS Nano.* – 2020. – Vol. 14 (9). – P. 12072–12081.
- The Gut Microbiome and the Big Eight / C. Suther, M. D. Moore, A. Beigelman, Y. Zhou // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12 (12). – P. 3728.
- Фетісов В. С. Пакет статистичного аналізу даних STATISTICA / В. С. Фетісов. – Ніжин : НДУ ім. М. Гоголя, 2018. – 114 с.
- Effects of Fecal Microbiota Transplantation With Oral Capsules in Obese Patients / J. R. Allegretti, Z. Kassam, B. H. Mullish [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 18 (4). – P. 855–863.
- Novel scheme for non-invasive gut bioinformation acquisition with a magnetically controlled sampling capsule endoscope / Z. Ding, W. Wang, K. Zhang [et al.] // *Gut.* – 2021. – Vol. 70 (12). – P. 2297–2306.
- Analysis of colonic mucosa-associated microbiota using endoscopically collected lavage / E. Miyauchi, T. Taida, M. Kawasumi [et al.] // *Sci. Rep.* – 2022. – Vol. 12 (1). – P. 1758.
- A Novel Approach toward Less Invasive Multiomics Gut Analyses: a Pilot Study / A. J. Berlinberg, A. Brar, A. Stahly [et al.] // *Microbiol. Spectr.* – 2022. – Vol. 10 (2). – e0244621.
- Comparison of brush and biopsy sampling methods of the ileal pouch for assessment of mucosa-associated microbiota of human subjects / S. M. Huse, V. B. Young, H. G. Morrison [et al.] // *Microbiome.* – 2014. – Vol. 2 (1). – P. 5.
- Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features / N. Zmora, G. Zilberman-Schapira, J. Suez [et al.] // *Cell.* – 2018. – Vol. 174 (6). – P. 1388–1405.
- Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and hypertension: Mechanism and treatment / F. Yang, H. Chen, Y. Gao [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2020. – Vol. 130. – P. 110503.



## REFERENCES

1. Durack, J., & Lynch, S.V. (2019). The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *J. Exp. Med.*, 216(1), 20-40. DOI: 10.1084/jem.20180448. Epub 15. PMID: 30322864; PMCID: PMC6314516.
2. Fan, Y., & Pedersen, O. (2021). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol.*, 19(1), 55-71. DOI: 10.1038/s41579-020-0433-9. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32887946.
3. Tang, W.H.W, Bäckhed, F., Landmesser, U., & Hazen, S.L. (2019). Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 30, 73(16), 2089-2105. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.024. PMID: 31023434; PMCID: PMC6518422.
4. Yang, H., Guo, R., & Li, S. (2020). Systematic analysis of gut microbiota in pregnant women and its correlations with individual heterogeneity. *npj Biofilms Microbiomes*, 6, 32. DOI: 10.1038/s41522-020-00142-y.
5. Gohir, W., Whelan, F.J., Surette, M.G., Moore, C., Schertzer, J.D., & Sloboda, D.M. (2015). Pregnancy-related changes in the maternal gut microbiota are dependent upon the mother's periconceptional diet. *Gut Microbes.*, 6(5), 310-20. DOI: 10.1080/19490976.2015.1086056. PMID: 26322500; PMCID: PMC4826136.
6. Yao, Y., Cai, X., Chen, C., Fang, H., Zhao, Y., Fei, W., Chen, F., & Zheng, C. (2020). The Role of Microbiomes in Pregnant Women and Offspring: Research Progress of Recent Years. *Front. Pharmacol.*, 8(11), 643. DOI: 10.3389/fphar.2020.00643. PMID: 32457628; PMCID: PMC7225329.
7. Moubareck, C.A. (2021). Human Milk Microbiota and Oligosaccharides: A Glimpse into Benefits, Diversity, and Correlations. *Nutrients*, 13(4), 1123. DOI: 10.3390/nu13041123. PMID: 33805503; PMCID: PMC8067037.
8. Tkach, S.M., Puchkov, K.S., & Syzenko, A.K. (2014). *Kishechnaia mykrobiota v norme i pry patolohii. Sovremennyye podkhody k diahnostike i korrektsyi kishechnogo disbioza – Intestinal microbiota in normal and pathological conditions. Modern approaches to the diagnosis and correction of intestinal dysbiosis.* Kyiv: Tvisa LTD, 149 [in Russian].
9. Sarangi, A.N., Goel, A., & Aggarwal, R. (2019). Methods for Studying Gut Microbiota: A Primer for Physicians. *J. Clin. Exp. Hepatol.*, 9(1), 62-73. DOI: 10.1016/j.jceh.2018.04.016. Epub 2018 May 4. PMID: 30774267; PMCID: PMC6363981.
10. Tang, Q., Jin, G., Wang, G., Liu, T., Liu, X., Wang, B., & Cao, H. (2020). Current Sampling Methods for Gut Microbiota: A Call for More Precise Devices. *Front. Cell Infect. Microbiol.*, 9, 10, 151. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00151. PMID: 32328469; PMCID: PMC7161087.
11. Chen, L., Gruzinskyte, L., Jørgensen, S.L., Boisen, A., & Srivastava, S.K. (2020). An Ingestible Self-Polymerizing System for Targeted Sampling of Gut Microbiota and Biomarkers. *ACS Nano*, 14(9), 12072-12081. DOI: 10.1021/acsnano.0c05426. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32830478.
12. Suther, C., Moore, M.D., Beigelman, A., & Zhou, Y. (2020). The Gut Microbiome and the Big Eight. *Nutrients*, 12(12), 3728. DOI: 10.3390/nu12123728. PMID: 33287179; PMCID: PMC7761723.
13. Fetisov, V.S. (2018). *Paket statystychnoho analizu danykh STATISTICA – Package of statistical data analysis STATISTICA.* Nizhyn : NDU im. M. Hoholia, 114 [in Ukrainian].
14. Allegretti, J.R., Kassam, Z., Mullish, B.H., Chiang, A., Carrellas, M., Hurtado, J., Marchesi, J.R., ... & Thompson, C. (2020). Effects of Fecal Microbiota Transplantation With Oral Capsules in Obese Patients. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 18(4), 855-863.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.006. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31301451.
15. Ding, Z., Wang, W., Zhang, K., Ming, F., Yangdai, T., Xu, T., Shi, H., ... & Lin, R. (2021). Novel scheme for non-invasive gut bioinformation acquisition with a magnetically controlled sampling capsule endoscope. *Gut*, 70(12), 2297-2306. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322465. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33452177.
16. Miyauchi, E., Taida, T., Kawasumi, M., Ohkusa, T., Sato, N., & Ohno, H. (2022). Analysis of colonic mucosa-associated microbiota using endoscopically collected lavage. *Sci. Rep.*, 12(1), 1758. DOI: 10.1038/s41598-022-05936-y. PMID: 35110685; PMCID: PMC8810796.
17. Berlinberg, A.J., Brar, A., Stahly, A., Gerich, M.E., Fennimore, B.P., Scott, F.I., & Kuhn, K.A. (2022). A Novel Approach toward Less Invasive Multiomics Gut Analyses: a Pilot Study. *Microbiol. Spectr.*, 10(2), e0244621. DOI: 10.1128/spectrum.02446-21. Epub 2022 Mar 28. PMID: 35343759; PMCID: PMC9045184.
18. Huse, S.M., Young, V.B., Morrison, H.G., Antonopoulos, D.A., Kwon, J., Dalal, S., Arrieta, R., ... & Raffals, L.E. (2014). Comparison of brush and biopsy sampling methods of the ileal pouch for assessment of mucosa-associated microbiota of human subjects. *Microbiome*, 2(1), 5. DOI: 10.1186/2049-2618-2-5. PMID: 24529162; PMCID: PMC3931571.
19. Zmora, N., Zilberman-Schapira, G., Suez, J., Mor, U., Dori-Bachash, M., Bashiardes, S., Kotler, E., ... & Elinav, E. (2018). Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell*, 174(6), 1388-1405.e21. DOI: 10.1016/j.cell.2018.08.041. PMID: 30193112.
20. Yang, F, Chen, H, Gao, Y, An, N, Li, X, Pan, X, ... & Xing, Y. (2020). Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and hypertension: Mechanism and treatment. *Biomed. Pharmacother.*, 130, 110503. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110503. Epub 2020 Aug 18. PMID: 34321175.

Отримано 25.07.23

Прийнято до друку 12.09.23

Електронна адреса для листування: adonina@mail.com