10.21518/2079-701X-2017-15-61-67

С.М. ЗАХАРЕНКО, к.м.н., Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ В ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА

И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ

Концепция про- и пребиотической терапии находит как своих сторонников, так и противников. Вместе с тем не вызывает сомнений тесная связь между микробиотой различных эпитопов нашего организма и функционированием как отдельных его органов и систем, так и всего организма в целом.

Накопленный объем достоверных данных о функционировании микробиоценозов организма человека позволяет рассматривать их как ключевые точки влияния на здоровье человека не только в плане лечения имеющихся заболеваний, но и в плане первичной и вторичной профилактики широкого спектра инфекционных, метаболических, иммуноопосредованных и иных заболеваний.

В ближайшем будущем предстоит определить показания, найти эффективные пробиотические штаммы, определить оптимальные разовые и суточные дозы, продолжительность приема, а также критерии эффективности проводимых мероприятий.

Ключевые слова: *микробиота, пробиотики, профилактика.*

S.M. ZAKHARENKO, PhD in medicine
Kirov Military and Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation

ROLE OF MICROBIOTA IN HUMAN LIFE AND THE PROSPECTS FOR THE PREVENTIVE USE OF PROBIOTICS

The concept of pro- and prebiotic therapy finds both its followers and opponents. However, there is no doubt that there is a close connection between the microbiota of the various epitopes of our organism and the functioning of its individual organs and systems, as well as of the body as a whole.

The accumulated amount of reliable data on the functioning of the microbiocenosis of the human organism makes it possible to see them as key points of influence on human health, not only in the treatment of existing diseases, but also in terms of primary and secondary prevention of a wide range of infectious, metabolic, immune-mediated and other diseases.

In the near future, scientists would need to identify the indications, find effective probiotic strains, determine optimal one-time and daily doses, duration of the therapy, and criteria for effectiveness of the therapeutic and/or preventative measures.

Keywords: *microbiota, probiotics, prevention.*

Если население Земли в 2008 г. составляло 6,7 млрд человек, то «человеческая популяция» микроорганизмов может составлять 10^{23}–10^{24} микробных клеток, что всего на пять порядков меньше, чем расчетное число клеток в мировом океане – 10^{29} [1]. В результате совместной эволюции человек и его микробиота приспособились к эффективному взаимно полезному совместному сосуществованию. Следствием такого длительного эволюционного взаимодействия стало появление «суперорганизма» – человек и его микробиота. Огромный массив накопленных данных убедительно свидетельствует, что микробный консорциум человека представлен не только хорошо известными нам бактериями – бифидобактерии, лактобациллы, кишечная палочка, энтерококки и т.п., но и огромным количеством родов и видов других, менее известных и часто плохо изученных бактерий. По приблизительным оценкам, в состав кишечного микробиоценоза человека входят триллионы бактерий из тысяч видов [2]. Помимо бактериального компонента, в состав этого консорциума входит ряд вирусов, простейших, бактериофагов. Пока нет четкого представления о частоте встречаемости и роли прионов в этой композиции.

Поскольку наши микробиоценозы являются открытыми системами, постоянно подвергающимися риску колонизации из окружающей среды и действию огромного количества самых разных факторов, в том числе абиотических, важно понять, как различные особенности человеческой жизни влияют на формирование, развитие и текущее состояние микробиоты человека. Огромное количество абиотических факторов по степени интенсивности их воздействия на человека можно разделить на несколько групп: часть из них оказывает непродолжительное по времени воздействие (острые инфекции или прием антибиотиков), другие имеют сезонное значение (полинозы) или ограниченное по времени (в период поездок и т. п.), а иные фактически превращаются в «образ жизни». Абиотические факторы могут оказывать влияние на все компоненты микробно-тканевого комплекса любого эпитопа.

Сочетание нескольких неблагоприятных факторов, например наследственность и инфекция, может быть причиной дебюта функциональных или воспалительных заболеваний кишечника. Микробиоценоз, имея свою структуру, существует в виде сложноорганизованных биопленок [3], базовая часть которых прикрепляется именно к нашей тканевой структуре, – в норме это слизистая оболочка соответствующих «открытых» полых органов, а при патологии, кроме слизистых оболочек, раневая поверхность, сосудистое русло и др., а также обычно недоступные зоны – например ликворные пространства. Формирующийся «дефект» матрицы ведет к дальнейшим структурно-функциональным нарушениям соответствующего микро-

биома, т. к. нарушается формирование физиологической для данного эпитопа биопленки со всеми ее структурными компонентами и регуляторными взаимосвязями. Следующим этапом образующегося порочного круга становится локальный функциональный дефицит аномального микробиоценоза. С учетом полифункциональности таких структур и возникающий функциональный дефицит будет многогранным. Пока трудно предсказать конкретное ведущее звено в этом круговороте неблагоприятных событий, но понимание динамики наших микробных сообществ, взаимосвязи морфофункционального состояния микробиоценозов и функционирования органов и систем нашего организма важно для здоровья человека в целом.

Самыми сложными и чрезвычайно важными для формирования физиологически полноценных микробиоценозов человека после пренатального периода являются первые годы жизни родившегося человека. Материнская микробиота образует первый микробный инокулят, а затем микробное разнообразие увеличивается и достигает «взрослого состояния» к концу первых 3–5 лет жизни за счет многих факторов. Перинатальные факторы, такие как способ родов, питание, генетика и гликозилирование муцина в кишечнике, значимо влияют на микробную колонизацию. После формирования микробиота кишечника относительно стабильна на протяжении всей взрослой жизни, но может быть изменена в результате бактериальных и/или вирусных инфекций, лечения антибиотиками, образа жизни, хирургических манипуляций, долгосрочных изменений питания и т. п. [4].

Как оказалось, условия жизни ребенка и его мамы оказывают достоверное и значимое влияние на формирование кишечного микробиоценоза. По результатам секвенирования 16S рРНК установлено, что микробиота грудного молока у женщин, проживающих в столичном городе и сельской местности, имеет существенные различия. В материнском молоке обнаружено более 26 типов, 157 семейств и 543 разных бактериальных родов. Сравнение микробиоты в городах и сельских районах показало, что они отличаются как очень обильными таксонами, включая *Proteobacteria* ($p = 0{,}008$) и *Firmicutes* ($p = 0{,}046$), так и общим микробным разнообразием (индекс Шеннона, $p < 0{,}001$). Вместе с тем, несмотря на огромные различия в структуре микробного сообщества, метаболические пути были более стабильными [5]. Условия проживания также влияют на формирование микробиоценоза кожи у детей и подростков и особенности появления аллергических реакций [6].

Микробиота человека постоянно подвергается прямому негативному влиянию антибиотических препаратов, находящихся в широком доступе, и вторично – через продукты животноводства (также в связи с применением антибиотиков). Учитывая ту огромную роль, которую играет микробиота кишечника, подобное влияние может иметь продолжительное отрицательное влияние на здоровье [7].

Роль микробиоты в жизни человека определена многолетней эволюцией, механизмы взаимодействия двух клеточных сообществ (человека и его микробиоты) носят эволюционно сформированный характер и основаны на общебиологических принципах взаимодействия живых систем. Не вызывает сомнений способность микробиоты через различные механизмы участвовать практически во всех процессах организма человека, касается ли это метаболизма пищевых компонентов или поддержания активности центральной нервной системы.

Интимный (теснейший) характер отношения людей с кишечной микробиотой, вероятно, отражает долгую историю коэволюции, в которой хозяин и симбионтные линии действуют как селективные силы друг на друга в течение миллионов лет. Последние исследования показали, что некоторые из наиболее распространенных бактерий в кишечнике человека происходят от предков симбионтов, которые сохраняются в человеческой родословной [8]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что переходы от охото-собирательного к сельскохозяйственному образу жизни привели к сдвигам в относительном распространении бактериальных таксонов в кишечнике, но практически не изменили бактериальное богатство его микробиоценоза [9–11]. Но последующее формирование индустриального и постиндустриального образа жизни привело к массовому сокращению бактериального разнообразия микробиоты кишечника человека. Люди, живущие в городских центрах в Соединенных Штатах, в среднем содержат меньше бактериальных видов в кишечнике, чем люди, живущие более традиционным образом жизни в Малави [12], Венесуэле [12, 13], Перу [10] и Папуа – Новой Гвинее [14].

Цельногеномный анализ микробиомов кишечника здорового населения России [15] показал, что метагеномные данные были сопоставимы по наиболее распространенным платформам секвенирования. Хотя набор доминирующих бактерий кишечника был подобен таковым в других популяциях, были выявлены некоторые уникальные структуры сообщества. «Драйверами» русских микробных сообществ являются преимущественно бактерии из фил *Firmicutes* и *Actinobacteria*, питательно ориентированные на крахмал. Предположительно, новые сообщества поддерживаются высоким потреблением богатого крахмалом хлеба и картофеля, которые являются типичными основными продуктами питания в сельской местности России и натуральными продуктами, доступными даже социально-экономических группам с низким доходом из их домашних хозяйств [16, 58].

Микробиота находится в тесной взаимосвязи с нервной (вагус и интрамуральная нервная система), эндокринной (кортизол), иммунной (цитокины) системами и метаболическими (короткоцепочечные жирные кислоты, КЖК) путями. Нейротрансмиттеры и нейроактивные молекулы, продуцируемые микробиотой как метаболиты, оказывают воздействие как на эпителий, так и на ЦНС. Активация лимфоцитов с последующей продукцией цитокинов может иметь эндокринное и паракринное значение. Головной мозг может изменять активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, приводя к выделению кортизола, изменению проницаемости кишечного барьера и состава микробиоты. КЖК (например, бутират и пропионат) являются нейроактивными бактериальными метаболитами, способными модулиро-

вать активность головного мозга. КЖК могут увеличить секрецию пептида YY, который замедляет моторику кишечника и усиливает поглощение питательных веществ и энергии (связь с ожирением и диабетом) [17].

Микробиота представляется сложным симбиотическим ферментером углеводов, производящим короткоцепочечные жирные кислоты, преимущественно ацетат, пропинат и бутират, которые, в свою очередь, являются основными энергетическими эквивалентами, получаемыми из пищи [18]. Микробиота желудочно-кишечного тракта фактически функционирует как отдельный метаболический орган, обеспечивая для макроорганизма реализацию отсутствующих метаболических возможностей для деградации растительных полисахаридов [19].

Большая часть неперевариваемой клетчатки поступает в толстую кишку в виде нерастворимых комплексных частиц (фрагментов растений, частиц крахмала), а не в виде растворимых углеводов. Деградация такого материала включает специализированные группы бактерий, которые способны прилипать к субстрату, а также обладают сложными ферментными системами, способными преобразовать такой материал [20]. Так, *Ruminococcus bromii* способны разрушать сырые частицы крахмала [21, 22], а *P. champanellensis* – единственная бактерия кишечника человека, деградирующая кристаллическую целлюлозу за счет продукции внеклеточных амилосом и целлюлозосом [23].

Благодаря синтрофной микробной сети ключевые для нашего организма молекулы могут синтезироваться несколькими путями. Образование ацетата, например, возможно из компонентов клеточной стенки растений (целлюлозы), крахмала и ряда полисахаридов организма-хозяина. Однако в первом случае основными продуцентами ацетата будут Ruminococcus, во втором и третьем – *Bacteroidetes* [24]. Синтез ацетата возможен и из продуктов метаболических цепочек в кишечнике, в этом процессе принимают участие такие ацетатогены, как *Blautia hydrogenotrophica*. Крайне важным метаболитом для нас является бутират. Бурита-продуценты сложным образом распределены в кишечнике человека (*Faecalibacterium prausnitzii, Butyrivibrio, Roseburia, Eubacterium rectale* и др.). В целях обеспечения гарантированной продукции необходимого нам количества бутирата микробный процесс его производства предусматривает использование независимых «источников сырья». Синтез осуществляется, как правило, в микробных парах – *Bacteroides thetaiotamicron* расщепляет полисахариды пищи и организма хозяина до моносахаридов, продуцирует пропионат и ацетат, а *Eubacterium rectale* потребляет ацетат с последующим синтезом бутирата [25]; *Eubacterium hallii* и *Anaerostipes coli* SS2/1 утилизируют лактат и синтезируют бутират [26].

Расчеты показывают, что изменения в микробиоме кишечника могут объяснить до 6% изменения уровня липидов в крови у здоровых людей [27]. Взаимосвязь микробиоты и атерогенеза не вызывает сомнений, обнаружены как прямые, так и непрямые механизмы микробно-опосредованного атерогенеза – дислипидемия, влияние на метаболизм холин, фосфатидилхолина, L-карнитина и ТМАО (триметиламиноксид) [28].

Существует также сильное взаимодействие между микробиомом кишечника и иммунной системой, при этом именно двунаправленный характер этого взаимодействия играет важнейшую физиологическую роль. С одной стороны, микробиом кишечника влияет на развитие иммунной системы [29] как непосредственно, так и через пищевой метаболизм. Сниженное биоразнообразие кишечных бактерий, которое способствует развитию хронических иммунных заболеваний [30] и влияет на взаимодействие кишечных бактерий с пищей, опосредует активацию иммунных клеток, продуцирование цитокинов и пролиферацию Т-лимфоцитов посредством метаболизма короткоцепочечных жирных кислот [31]. С другой стороны, иммунная система регулирует колонизацию и численность видов микробиома и реакцию на комменсальные бактерии [32–34].

За последние несколько десятилетий увеличилось число пациентов с аллергическими и воспалительными расстройствами. Накопление доказательств улучшило наше понимание взаимосвязи между аллергическими заболеваниями и микробиомом кишечника. Кроме того, теперь известно, что микробиома кишечника производит как полезные, так и вредные метаболиты из пищевых компонентов. Эти метаболиты и бактериальные компоненты помогают регулировать иммунные реакции хозяина и потенциально влияют на развитие аллергических заболеваний [35].

Находит подтверждение и наличие взаимосвязи изменений микробиоты и развития онкологических заболеваний [36]. Ключевое значение имеет метаболическая роль микрофлоры, с одной стороны, позволяющая регулировать онкогенный потенциал пищевых продуктов и факторов окружающей среды и ее регулирующие влияния в отношении про- и противовоспалительного ответа, аутофагии, иммунологических реакций, позволяющих или препятствующих в итоге фенотипической реализации собственного генома.

Исследования у человека и мышей показали роль генетики хозяина в формировании как общей композиции микробиома, так и отдельных бактериальных таксонов [37]. Исследование когорты близнецов в Великобритании (416 двойных пар) подтвердило значительную наследуемость общей композиции микробиома и наследуемость отдельных бактерий. Goodrich et al. (2016) идентифицировали как наследуемые модули, так и в рамках этих модулей выделили сильно наследуемые бактерии [38]. Первый модуль включает в себя семейство *Christensenellaceae*, метаногенные *Archaea* и род *Tenericutes*, а второй модуль в основном состоит из *Bifidobacteriaceae*. Обилие *Christensenellaceae* было связано с более низким индексом массы тела у близнецов, а его введение мышам привело к снижению веса по сравнению с контрольными животными. Это исследование показало, что микробиом может быть важным посредником между генетикой хозяина и фенотипом. Авторами установлено, что бактерий фил *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Tenericutes* и *Euryarchaeota* в большей степени наследуем, чем фила *Bacteroidetes*. Для подгруппы TwinsUK (250 близнецов) продемонстрирована значительная наследуемость не только бактериальных таксонов, но и онтологических групп микробных генов.

И наконец, микробиота проявляет себя как фактор социализации. Обнаружена ассоциативная связь *Clostridia*, *Bacteroides*, *Desulfovibrio*, *Bacteroides fragilis*, *Subdoligranulum*, *Lactobacillus* с аутизмом; *Prevotellaceae* и *Enterobacteriaceae* с болезнью Паркинсона; *Clostridia*, *Bacteroides* и *Verrucomicrobia* с болезнью Альцгеймера [39].

Микробиота человека при всем своем разнообразии и вариабельности сохраняет стабильность на протяжении его жизни. Установлено, что около 60% штаммов в составе микробиоценозов демонстрировали стойкость в течение почти годового периода исследования. Более распространенные виды или штаммы были в целом более стойкими, причем представители фил *Actinobacteria* и *Bacteroides* проявляли наибольшую стойкость [40]. Однако существует предел устойчивости микробиоценозов. Привычный для большинства медицинских специалистов «черно-белый мир» – есть дисбиоз – нет дисбиоза – претерпевает существенные изменения. Достаточно сложным для изучения и признания врачебным сообществом являются состояния, занимающие промежуточные положение. К ним сегодня можно отнести ситуации, когда нет значимых количественных нарушений состава микробиоты, но возникает метаболический дефицит, т. е. нет таксономического дисбиоза, но есть метаболический дисбиоз [41].

Еще более сложным для выявления и признания не только пациентами, но и врачебным сообществом является состояние микробиоценоза, при котором нет значимого нарушения количества и качества его составляющих, но есть снижение потенциальной «функциональной мощности». В таком случае его дисфункция будет проявляться только при превышении некоего порога, т. е. при предельных стрессовых ситуациях, значимом нарушении питания, заболеваниях и т. п.

Таким образом, в настоящее время мы подошли к новому качественному этапу понимания места и роли микробиоценозов в жизни человека. Особенностью и сложностью этого этапа является необходимость осмысления значимости микроэкологического (количественного, качественного, функционального) дисбаланса не просто при тех или иных заболеваниях человека, а при обычной жизни, в условиях повышенных нагрузок и т. п., то есть нам необходимо понять, как сохранить полноценность функционирования не только человека, но и всего «суперорганизма»!

Сегодня не вызывает сомнений эффективность пробиотиков при ряде инфекционных и неинфекционных заболеваний. Основные показания для применения пробиотиков с позиции доказательной медицины представлены на сайте Всемирной гастроэнтерологической организации (*табл.*) [42]. Обращает на себя внимание дока-

Таблица. Показания для применения пробиотиков с позиции доказательной медицины (цит. по WGO, Probiotics and prebiotics, 2017)

Показания	Пробиотический штамм	Рекомендованная доза	Уровень доказательности
Диарея			
Лечение ОКИ у взрослых	Lactobacillus paracasei B 21060 или L. rhamnosus GG	10^9 КОЕ 2 р/д	3
	Saccharomyces boulardii CNCM I-745	10^9 КОЕ/капс по 250 мг 2 р/д	2
Антибиотик-ассоциированная диарея	Йогурт с Lactobacillus casei DN114, L. bulgaricus и Streptococcus thermophilus	$\geqslant 10^{10}$ КОЕ/д	1
	L. acidophilus CL1285 и L. casei (Bio-K+ CL1285)	$\geqslant 10^{10}$ КОЕ/д	1
	Lactobacillus rhamnosus GG	10^{10} КОЕ/капс 2 р/д	1
	Saccharomyces boulardii CNCM I-745	10^9 КОЕ/капс по 250 мг 2 р/д	1
	Lactobacillus reuteri DSM 17938	10^8 КОЕ 2 р/д	3
	Lactobacillus acidophilus NCFM, L. paracasei Lpc-37, Bifidobacterium lactis Bi-07, B. lactis Bl-04	$1{,}7 \times 10^{10}$ КОЕ	2
	Bifidobacterium bifidum W23, B. lactis W18, B. longum W51, Enterococcus faecium W54, Lactobacillus acidophilus W37 and W55, L. paracasei W72, L. plantarum W62, L. rhamnosus W71, and L. salivarius W24	10^9 КОЕ/г (5 г 2 р/д)	2
Профилактика C. difficile-ассоциированной диареи (или профилактика рецидива)	L. acidophilus CL1285 и L. casei LBC80R	5×10^{10} КОЕ/д и $4–10 \times 10^{10}$ КОЕ/д	2
	Йогурт с Lactobacillus casei DN114, L. bulgaricus и Streptococcus thermophilus	$10^7–10^8$ КОЕ 2 р/д	3
	Saccharomyces boulardii CNCM I-745	10^9 КОЕ/капс по 250 мг 2 р/д	3
	L. rhamnosus HN001 + L. acidophilus NCFM	10^9 КОЕ/д	3
	L. acidophilus + B. bifidum (Cultech штаммы)	2×10^{10} КОЕ, 1 р/д	3
	Олигофруктоза	4 г 3 р/д	3

занный факт положительного влияния на течение «хронических» функциональных состояний, таких как СРК, функциональный запор, лактозная недостаточность; органических заболеваний – дивертикулярная болезнь, хронических рецидивирующих – печеночная энцефалопатия, воспалительные заболевания кишечника.

С каждым годом в области доказательной медицины появляется все больше сведений об эффективности пробиотиков при неинфекционных болезнях. G. Khoder et al. (2016) в отдельные исследовательские направления выделяют такие состояния, как метаболические расстройства, в том числе сахарный диабет, ожирение, гиперхолестеринемия и кардиоваскулярные заболевания, а также онкозаболевания, в том числе рак кишечника [43]. Имеются и возрастные особенности профилактического и терапевтического применения пробиотиков. Среди ближайших перспектив успешного применения пробиотиков, по мнению экспертов, высокий приоритет имеют у новорожденных такие состояния, как диареи, антибиотик-ассоциированные диареи и некротический энтероколит новорожденных; у детей – ожирение, антибиотик-ассоциированные диареи и прочие диареи; у взрослых – антибиотик-ассоциированные диареи, синдром раздраженного кишечника, болезнь Альцгеймера, метаболический синдром. Среди менее приоритетных направлений названы аллергия на пищевые продукты, запоры, респираторные инфекции, астма, заболевания сердечно-сосудистой системы, рак [44].

Перспективы применения пробиотиков связаны с новыми взглядами на возможность лечения и профилактики, а также реабилитации, адъювантного использования при вакцинации и пр. Речь идет об увеличении продолжительности приема препаратов, более четком определении эффективных суточных доз, выборе не просто отдельных штаммов, а о применении комбинаций штаммов. Следующий важнейший аспект – перенос нашего внимания с терапевтических эффектов, доказанных в период обострения хронических заболеваний или в период стабилизации ремиссии, на возможность применения этих же пробиотиков с целью профилактики.

Рассматривая аспект длительности приема, основательная доказательная база данных накоплена в области влияния на иммунную систему. Так, применение пробиотика на основе штамма *B. lactis* Bi-07 модулирует ответ иммунной системы и снижает продукцию ИЛ-1-бета в сочетании с увеличением продукции ИЛ-10 [45] и в течение 28 дней приема приводит к увеличению продукции иммуноглобулинов класса G [46]. Именно продолжительность приема пробиотического препарата определяет эффективность профилактики острых респираторных инфекций у детей и подростков при назначении в течение 8 [47] и 24 мес. [48]. Адъювантный эффект пробиотиков при вакцинации также зависит от выбранной тактики. Назначение детям *Bifidobacterium animalis* ssp. lactis (BB-12®) в дозе 1×10^9 КОЕ/сут в течение 2 недель перед вакцинацией против гриппа и затем еще в течение 4 недель достоверно повышает уровень защитных антител в крови [49].

Крупнейшее исследование дозозависимой эффективности пробиотиков при антибиотикоассоциированной диарее у взрослых показало, что назначение комбинированного препарата из четырех пробиотических штаммов (*Lactobacillus acidophilus* NCFM®, *Lactobacillus paracasei* Lpc-37, *Bifidobacterium lactis* Bi-07, *Bifidobacterium lactis* Bl-04) как в высокой – $1{,}7 \times 10^{10}$ КОЕ (n = 168), так и низкой дозе – $4{,}17 \times 10^9$ КОЕ (n = 168) в сравнении с плацебо (n = 167) оказалось эффективно в отношении как профилактики возникновения диареи – 12,5, 19,6 и 24,6% соответственно, так и снижения частоты *C. difficile*-ассоциированной диареи – 1,8 против 4,8% в группе плацебо (p = 0,04) [50]. Вместе с тем прием данного комбинированного препарата в течение 28 дней, помимо протективной активности в отношении микробиоценоза кишечника, продемонстрировал и клиническую эффективность в виде уменьшения интенсивности боли в животе, вздутия живота, частоты стула и продолжительности диареи. Эти эффекты потенциально могут быть использованы и в других клинических ситуациях (лучевая терапия, химиотерапия и т.п.).

Прием *Lactobacillus acidophilus NCFM* и *Bifidobacterium lactis Bi-07* в суточной дозе 2×10^{11} КОЕ в течение 8 недель достоверно снижает выраженность вздутия живота и интенсивность боли у больных синдромом раздраженного кишечника [51]. При этом первые достоверные результаты были получены после 4 недель приема препарата, в дальнейшем эффективность терапии только возрастала. Традиционно признаваемые короткие курсы терапии не позволили бы достичь положительного результата. В дальнейших исследованиях было показано, что именно *Lactobacillus acidophilus* NCFM модулирует экспрессию и активность μ-опиоидных рецепторов в кишечнике и оказывает наиболее значимое влияние на болевой синдром [52].

Обоснованное сочетание пробиотиков с пребиотиками позволяет сократить время достижения клинически значимого эффекта при хроническом запоре. Так, ежедневный прием в течение 14 дней 180 мл йогурта, содержащего *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *Bifidobacterium lactis* HN019 и полидекстрозу, позволяет достоверно уменьшить время кишечного транзита, увеличить частоту и улучшить консистенцию стула у пациентов этой группы [53].

Сегодня есть все основания утверждать, что пробиотики (с учетом штаммо- и дозоспецифичности) обладают клинически значимыми эффектами при широком спектре функциональных и органических заболеваний. Однако возникает закономерный вопрос: а как будут реализованы эти же эффекты у человека, не имеющего заболевания? Или находящегося на доклинической стадии того или иного патологического состояния? Накопление данных о применении пробиотиков «вне болезни» находится в стадии осмысления показаний для такого применения, поиска актуальных доз препаратов, выбора тактики применения и критериев возможной эффективности.

На пути формирования новой концепции – профилактического применения пробиотиков – приходится обосновывать возможность выживания пробиотических штаммов в кишечнике здорового человека и позитивное влияние на микробиоценоз, как, например, на новом

уровне исследовательских возможностей это сделано в отношении *Lactobacillus acidophilus* NCFM при приме в дозе 10^{10} КОЕ в сутки [54]. На основании традиционных культуральных методик и TRFLP-анализа (DNA-based terminal restriction fragment length polymorphism) было показано, что и у здоровых лиц прием антибиотика (аугментина) приводит к дисбиотическим изменениям в составе кишечного микробиоценоза. Так же как и у болеющих лиц, получающих антибиотикотерапию, типичным было увеличение численности *Clostridium*, *Eubacterium*, *Bacteroides* и *Enterobacteraceae*. Применение пробиотика, включающего *Bifidobacterium lactis* Bl-04 (5 × 10^9 КОЕ), *B. lactis* Bi-07 (5 × 10^9 КОЕ), *Lactobacillus acidophilus* NCFM (5 × 10^9 КОЕ), *Lactobacillus paracasei* Lpc-37 (5 × 10^9 КОЕ) и *Bifidobacterium bifidum* Bb-02 (5 × 10^8 КОЕ), в суточной дозе 4,1 × 10^{10} КОЕ (2,05 × 10^{10} КОЕ 2 раза в день) позволяет сохранить микробиоценоз в максимально близком к физиологическому состоянии [55].

Следует помнить, что роль и место микробиоты в жизни человека определила природа, а роль и место пре- и пробиотиков определяем мы сами.

С момента рождения каждый человек строит симбиоз «микроб – хозяин», являющийся ключевым для сохранения его здоровья и благополучия. Это личное симбиотическое сосуществование является результатом прогрессивного обогащения микробного разнообразия за счет внешних источников. Это разнообразие в настоящее время массово подвергается резким изменениям, связанным с клинической практикой в области управления рождаемостью, воздействия окружающей среды, питания и поведения медицинских работников. Последние два поколения человечества оказались в центре существенных изменений в жизни и пищевых привычках, все более и более сидячего образа жизни, перекорма и широкого применения различных лекарственных и загрязняющих веществ. Сегодня мы можем измерить влияние этих изменений на разнообразие микрофлоры кишечника. Одновременно эти модификации образа жизни оказались связаны с резким увеличением заболеваемости иммунными, метаболическими, аллергическими и воспалительными заболеваниями, а также, скорее всего, нейродегенеративными и психическими расстройствами [56].

Результаты многолетнего изучения микробиома человека позволяют утверждать, что определение его свойств может стать частью диагностики многих ранних расстройств у детей. Широкое применение антибиотиков и способ родов оказывают влияние на последующее формирование микробиома.

Микробиоценозы имеют многофакторную детерминированность и регулируемость. Полнота понимания этих процессов в будущем позволит выделять ключевые факторы влияния на эти процессы и, следовательно, эффективно воздействовать на формирование, существование и функционирование как микробиоценозов разных эпитопов, так и человеческого организма в целом. Среди научных направлений, которые будут поддерживаться на международном уровне, рассматриваются взаимодействие микробиома и иммунной системы, метаболизм хозяина, развитие и последующее функционирование его органов; взаимосвязь микробиома и развития заболеваний человека и/или их обострений, включая аутоиммунные заболевания, рак, хронические болезни; воздействие на микробиом для восстановления его гомеостаза [57].

Одним из способов физиологического манипулирования микробиоценозами человека и, следовательно, влияния на состояние различных органов и систем является рациональное применение пре- и пробиотиков. Первый шаг – осознание значимости происходящих изменений в микробиоте человека под влиянием факторов окружающей среды, образа жизни питания и т. п. – мы сделали. Следующий шаг не менее важен, но еще более сложен: определение показаний, поиск адекватных механизмов воздействия, выбор конкретных пробиотических штаммов, определение оптимальной разовой и суточной доз, продолжительности приема, а также критерий эффективности проводимых мероприятий. Анализ ключевых свойств отдельных пробиотических штаммов и пробиотических композиций (комбинации нескольких штаммов, в том числе с пребиотиками), четкое представление о механизмах их включения в работу нормальных и поврежденных микробиоценозов позволит сформулировать и реализовать концепцию профилактического применения этого класса препаратов.

При поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации»

ЛИТЕРАТУРА

1. Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: the unseen majority. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 1998, 95: 6578–6583.
2. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*, 2016, 14: e1002533.
3. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*, 1999 May 21, 284(5418): 1318-22.
4. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, Avershina E, Rudi K, Narbad A, Jenmalm MC, Marchesi JR, Collado MC. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis*, 2015 Feb 2, 26: 26050. doi: 10.3402/mehd.v26.26050.
5. Vaidyaa YH, Patela SA, Patela RJ, Panditb RJ, Joshib CJ, Kunjadiac AP. Human milk microbiome in urban and rural populations of India. *Meta Gene*, 2017, 13: 13-22.
6. Lehtimäki J, Karkman A, Laatikainen T, Paalanen L, von Hertzen L, Haahtela T, Hanski I, Ruokolainen L. Patterns in the skin microbiota differ in children and teenagers between rural and urban environments. *Sci Rep*, 2017, 7: 45651.
7. Привольнев В.В., Захаренко С.М., Андреева И.В. Новые данные о роли пробиотиков в восстановлении поврежденной антибиотиками микрофлоры кишечника. *Лечение и профилактика*, 2016, 3(19): 39-48.
8. Moeller AH, Caro-Quintero A, Mjungu D, Georgiev AV, Lonsdorf EV, Muller MN, Pusey AE, Peeters M, Hahn BH, Ochman H. Cospeciation of gut microbiota with hominids. *Science*, 2016, 353: 380-382.
9. Gomez A, Petrzelkova KJ, Burns MB, Yeoman CJ, Amato KR, Vlckova K, Modry D, Todd A, Robinson CAJ, Remis MJ et al. Gut microbiome of coexisting BaAka Pygmies and Bantu reflects gradients of traditional subsistence patterns. *Cell Rep*, 2016, 14: 2142-2153.
10. Obregon-Tito AJ, Tito RY, Metcalf J, Sankaranarayanan K, Clemente JC, Ursell LK, Xu ZZ, Van Treuren W, Knight R, Gaffney PM et al.

Subsistence strategies in traditional societies distinguish gut microbiomes. *Nat. Commun*, 2015, 6: 6505.
11. Morton ER, Lynch J, Froment A, Lafosse S, Heyer E, Przeworski M, Blekhman R, Segurel L. Variation in rural African gut microbiota is strongly correlated with colonization by Entamoeba and subsistence. *PLoS Genet*, 2015, 11: e1005658.
12. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo Baldassano G, RN, Anokhin AP et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 2012, 486: 222-227.
13. Clemente JC, Pehrsson EC, Blaser MJ, Sandhu K, Gao Z, Wang B, Magris M, Hidalgo G, Contreras M, Noya-Alarcón Ó et al. The microbiome of uncontacted Amerindians. *Sci. Adv,* 2015, 1: e1500183.
14. Martínez I, Stegen JC, Maldonado-Gómez MX, Eren AM, Siba PM, Greenhill AR, Walter J. The gut microbiota of rural Papua New Guineans: composition, diversity patterns, and ecological processes. *Cell Rep,* 2015, 11: 527-538.
15. Tyakht AV, Kostryukova ES, Popenko AS, Belenikin MS, Pavlenko AV, Larin AK, Karpova IY, Selezneva OV, Semashko TA, Ospanova EA. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia. *Nat. Commun*, 2013, 4: 2469.
16. Liefert W. Food security in Russia: economic growth and rising incomes are reducing insecurity. *Food Security Assess*, 2004: 35-43.
17. Parashar A, Udayabanu M. Gut microbiota regulates key modulators of social behavior. *Eur Neuropsychopharmacol,* 2016 Jan, 26(1): 78-91. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.11.002.
18. Gibson GR. Fibre and effects on probiotics (the prebiotic concept). *Clinical Nutrition Supplements*, 2004, 1(2): 25-31.
19. Flint HJ, Bayer EA, Rincon MT, Lamed R, White BA. Polysaccharide utilization by gut bacteria: potential for new insights from genomic analysis. *Nat Rev Microbiol*, 2008 Feb, 6(2): 121-31. doi: 10.1038/nrmicro1817.
20. Walker AW, Duncan SH, Harmsen HJM, Holtrop G, Welling GW, Flint HJ. The species composition of the human intestinal microbiota differs between particle-associated and liquid phase communities. *Environ. Microbiol*., 2008, 10: 3275-3283.
21. Ze X, Duncan SH, Louis P, Flint HJ. Ruminococcus bromii is a keystone species for the degradation of resistant starch in the human colon. *ISME J,* 2012, 6: 1535-1543.
22. Ze X, Ben DY, Laverde-Gomez JA, Dassa B, Sheridan PO, Duncan SH, Louis P, Henrissat B, Juge N, Koropatkin NM et al.: Unique organization of extracellular amylases into amylosomes in the resistant starch-utilizing human colonic Firmicutes bacterium Ruminococcus bromii. *mBio,* 2015, 6: e01058–15.
23. Ben DY, Dassa B, Borovok I, Lamed R, Koropatkin NM, Martens EC, White BA, Bernalier-Donadille A, Duncan SH, Flint HJ et al. Ruminococcal cellulosome systems from rumen to human. *Environ. Microbiol*., 2015, 17: 3407-3426.
24. Brigidi P. IBS Bologna Days. 2016 June 8-10.
25. Mahowald MA et al. Characterizing a model human gut microbiota composed of members of its two dominant bacterial phyla. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(14): 5859-5864.
26. Muñoz-Tamayo R, Laroche B, Walter E, Doré J, Duncan SH, Flint HJ, Leclerc M. Kinetic modelling of lactate utilization and butyrate production by key humancolonic bacterial species. *FEMS Microbiol Ecol*., 2011, 76(3): 615-624.
27. Fu J, Bonder MJ, Cenit MC, Tigchelaar EF, Maatman A, Dekens JA, Brandsma E, Marczynska J, Imhann F, Weersma RK, Franke L, Poon TW, Xavier RJ, Gevers D, Hofker MH, Wijmenga C, Zhernakova A. The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids. *Circ Res*, 2015 Oct 9, 117(9): 817-24. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306807.
28. Drosos I, Tavridou A, Kolios G. New aspects on the metabolic role of intestinal microbiota in the development of atherosclerosis. *Metabolism.* 2015 Apr, 64(4): 476-81. doi: 10.1016/j.metabol.2015.01.007.
29. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*, 2016, 352: 539-544.
30. Hand TW, Vujkovic-Cvijin I, Ridaura VK, Belkaid Y. Linking the Microbiota, Chronic Disease, and the Immune System. *Trends Endocrinol Metab*, 2016 Dec, 27(12): 831-843. doi: 10.1016/j.tem.2016.08.003.
31. Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo M.A.R. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunology*, 2016 Apr, 5(4): e73. doi: 10.1038/cti.2016.17.
32. Elinav E, Strowig T, Kau AL, Henao-Mejia J, Thaiss CA, Booth CJ, Peaper DR, Bertin J, Eisenbarth SC, Gordon JI, Flavell RA. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell*, 2011 May 27, 145(5): 745-57. doi: 10.1016/j.cell.2011.04.022.
33. Frantz AL, Rogier EW, Weber CR, Shen L, Cohen DA, Fenton LA, Bruno ME, Kaetzel CS. Targeted deletion of MyD88 in intestinal epithelial cells results in compromised antibacterial immunity associated with downregulation of polymeric immunoglobulin receptor, mucin-2, and antibacterial peptides. *Mucosal Immunol*, 2012 Sep, 5(5): 501-12. doi: 10.1038/mi.2012.23.
34. Sonnenberg GF1, Monticelli LA, Alenghat T, Fung TC, Hutnick NA, Kunisawa J, Shibata N, Grunberg S, Sinha R, Zahm AM, Tardif MR, Sathaliyawala T, Kubota M, Farber DL, Collman RG, Shaked A, Fouser LA, Weiner DB, Tessier PA, Friedman JR, Kiyono H, Bushman FD, Chang KM, Artis D. Innate lymphoid cells promote anatomical containment of lymphoid-resident commensal bacteria. *Science*, 2012 Jun 8, 336(6086): 1321-5. doi: 10.1126/science.1222551.
35. Hirata So-ichiro, Kunisawa J. Gut microbiome, metabolome, and allergic diseases. *Allergology International*, 2017. http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2017.06.008.
36. Pope JL, Tomkovich S, Yang Y, Jobin C (2016) Microbiota as a mediator of cancer progression and therapy. *Transl Res.* doi:10.1016/j.trsl.2016.07.021. http://www.translationalres.com/article/S1931-5244(16)30155-4/fulltext.
37. Kurilshikov A, Wijmenga C, Fu J, Zhernakova A. Host Genetics and Gut Microbiome: Challenges and Perspectives. *Trends in Immunology*, 2017. http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2017.06.003.
38. Goodrich JK, Davenport ER, Beaumont M, Jackson MA, Knight R, Ober C, Spector TD, Bell JT, Clark AG, Ley RE. Genetic Determinants of the Gut Microbiome in UK Twins. *Cell Host Microbe*, 2016 May 11, 19(5): 731-43. doi: 10.1016/j.chom.2016.04.017.
39. Ghaisas S, Maher J, Kanthasamy A. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Pharmacol Ther*, 2016, 158: 52-62. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.11.012.
40. Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, Subramanian S, Seedorf H et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science,* 2013, 341: 1237439.
41. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Метаболический дисбиоз и его биомаркеры. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2015, 12(124): 6-29.
42. Probiotics and prebiotics. Practice Guideline. World Gastroenterology Organisation. February 2017, 35 p.
43. Khoder G, Al-Menhali AA, Al-Yassir F, Karam SM. Exp Ther Med. 2016 Jul, 12(1): 3-17.
44. van den Nieuwboer M, Browne PD, Claassen E. Patient needs and research priorities in probiotics: A quantitative KOL prioritization analysis with emphasis on infants and children. *Pharma Nutrition,* 2016, 4(1): 19–28.
45. Lammers KM, Brigidi P, Vitali B, Gionchetti P, Rizzello F, Caramelli E, Matteuzzi D, Campieri M. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL-1 and IL-10 response in human peripheral blood mononuclear cells. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2003 Sep 22, 38(2): 165-72.
46. Paineau D, Carcano D, Leyer G, Darquy S, Alyanakian MA, Simoneau G, Bergmann JF, Brassart D, Bornet F, Ouwehand AC. Effects of seven potential probiotic strains on specific immune responses in healthy adults: a double-blind, randomized, controlled trial. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2008 Jun, 53(1): 107-13. doi: 10.1111/j.1574-695X.2008.00413.x.
47. Taipale T, Pienihäkkinen K, Isolauri E, Larsen C, Brockmann E, Alanen P, Jokela J, Söderling E. Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr*, 2011 Feb, 105(3): 409-16.
48. Taipale TJ, Pienihäkkinen K, Isolauri E, Jokela JT, Söderling EM. Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 in reducing the risk of infections in early childhood. *Pediatr Res,* 2016 Jan, 79(1-1): 65-9. doi: 10.1038/pr.2015.174.
49. Rizzardini G1, Eskesen D, Calder PC, Capetti A, Jespersen L, Clerici M. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains Bifidobacterium animalis ssp. lactis, BB-12® and Lactobacillus paracasei ssp. paracasei, L. casei 431® in an influenza vaccination model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr,* 2012 Mar, 107(6): 876-84.
50. Ouwehand AC, DongLian C, Weijian X, Stewart M, Ni J, Stewart T, et al. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine*, 2014 Jan 16, 32(4): 458–63.
51. Ringel Y, Ringel-Kulka T, Maier D, Carroll I, Galanko JA, Leyer G et al. Probiotic Bacteria Lactobacillus acidophilus NCFM and Bifidobacterium lactis Bi-07 Versus Placebo for the Symptoms of Bloating in Patients With Functional Bowel Disorders-a Double-blind Study. *J Clin Gastroenterol*, 2011 Jul, 45(6): 518–525.
52. Ringel-Kulka T, Goldsmith J, Carroll I, Barros S, Palsson O, Jobin C, et al. Lactobacillus acidophilus NCFM affects colonic mucosal opioid receptor expression in patients with functional abdominal pain-a randomised clinical study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2014, 40(2): 200-7.
53. Magro DO, de Oliveira LMR, Bernasconi I, de Souza Ruela M, Credidio L, Barcelos IK, et al. Effect of yogurt containing polydextrose, Lactobacillus acidophilus NCFM and Bifidobacterium lactis HN019: a randomized, double-blind, controlled study in chronic constipation. *Nutrition journal*, 2014, 13(1): 75. doi: 10.1186/1475-2891-13-75.
54. Sui J, Leighton S, Busta F, Brady L. 16S ribosomal DNA analysis of the faecal lactobacilli composition of human subjects consuming a probiotic strain Lactobacillus acidophilus NCFM. *J Appl Microbiol,* 2002, 93(5): 907-12.
55. Engelbrekston A, Korzenik JR, Pittler A, Sanders ME, Klaenhammer TR, Leyer G, Kitts CL. Probiotics to minimize the disruption of fecal microbiota in healthy subjects undergoing antibiotic therapy. *J Med Microbiol*, 2009, 58: 633-670.
56. Doré J, Multon M-Ch, Béhier J-M. The human gut microbiome as source of innovation for health: Which physiological and therapeutic outcomes could we expect? *Thérapie,* 2017, 72(1): 21-38. http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2016.12.007.
57. Proctor LM. The National Institutes of Health Human Microbiome Project. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 2016, 21: 368-372.
58. Jahns L, Baturin A, Popkin BM. Obesity, diet, and poverty: trends in the Russian transition to market economy. Eur. J. Clin. Nutr., 2003, 57: 1295–1302.