



Метабиотики — новое направление эффективной профилактики и лечения заболеваний

Ткаченко Е. И.¹, Дадали В. А.²

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, (Санкт-Петербург, Россия)

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, (Кирочная ул., д. 41, Санкт-Петербург, 191015, Росси)

Для цитирования: Ткаченко Е. И., Дадали В. А. Метабиотики — новое направление эффективной профилактики и лечения заболеваний. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;220(12): 4–18. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-4-18

✉ Для переписки:

Ткаченко

Евгений Иванович

tkachenkoe@mail.ru

Ткаченко Евгений Иванович, д.м.н., профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Дадали Владимир Абдулаевич, доктор химических наук, профессор кафедры химии

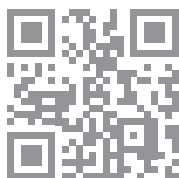
Резюме

Авторы рассматривают симбиотическую микробиоту организма человека как ведущий фактор здоровья всего организма, которым следует управлять в целях профилактики и лечения различных заболеваний и возможности применяемых для этой цели метабиотиков и таргетных метабиотиков как наиболее перспективного направления лечения и профилактики заболеваний различных органов. Отмечено, что Россия — одна из первых стран, оценивших биотехнологические перспективы и важность создания метабиотиков различного назначения, способных предотвращать, восстанавливать и регулировать физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции, сигнальные внутри- и межклеточные коммуникации, эпигенетическую регуляцию экспрессии генов и посттрансляционную модификацию их конечных продуктов.

Ключевые слова: микробиота, дисбиоз, метабиотики, таргетные метабиотики, пребиотики, пробиотики, межклеточные коммуникации, иммунитет, ноосфера

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: GREFQE





Metabiotics — a new direction in the effectiveness of disease prevention and treatment

E. I. Tkachenko¹, V. A. Dadali²

¹ Military Medical Academy named after S. M. Kirov, (St. Petersburg, Russia)

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Ministry of Health of Russian Federation, (41, Kirochny street, Saint-Petersburg, 191015, Russia)

For citation: Tkachenko E. I., Dadali V. A. Metabiotics — a new direction in the effectiveness of disease prevention and treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;220(12): 4–18. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-4-18

✉ *Corresponding author:*

Evgeniy I.

Tkachenko

tkachenkoe@mail.ru

Evgeniy I. Tkachenko, M.D., D. Sc. (Medicine), Professor of 2nd Therapy department of postgraduate education
Vladimir A. Dadali, Doctor of Chemical Sciences. Professor of the Department of Chemistry

Summary

The authors consider the symbiotic microbiota of the human body as a leading factor in the health of the entire body, which should be managed in order to prevent and treat various diseases and possibilities of metabiotics and targeted metabiotics used for this purpose as the most promising direction for the treatment and prevention of diseases of various organs. It was noted that Russia is one of the first countries to assess biotechnological prospects and the importance of creating metabiotics for various purposes, capable of preventing, restoring and regulating physiological functions, biochemical and behavioral responses, signaling intra and intercellular communications, epigenetic regulation of gene expression and post-translational modification of their final products.

Keywords: microbiota, dysbiosis, metabiotics, targeted metabiotics, prebiotics, probiotics, intercellular communications, immunity, noosphere

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

Человечество вступило в период формирования ноосферы – сферы, творимой человеческим разумом, с большой остротой нарастающих проблем глобального характера, определяющих вектор развития цивилизации [1, 2]. Это связано с увеличением популяции и хозяйственной деятельностью человека, ставшего решающей геологической силой, с неблагоприятными экологическими последствиями его деятельности, превысившими предел устойчивости биосферы [3, 4]. Стало очевидным, что наступил предел прежней парадигмы развития истории человечества, требующий перехода к управляемой социо-природной эволюции «системы Земля» с установлением гармоничных отношений между человеком и биосферой, а вопросы профилактики и лечения различных заболеваний следует рассматривать через призму взаимоотношений человека с окружающим и внутренним его материальным миром.

Последние достижения науки позволили говорить о принципиальных закономерностях и этапах формирования заболеваний, а также прогнозировать развитие основных нозологических групп [5]. В частности, антропогенные воздействия на природу и их последствия (загрязнение, истощение и т.п.) привели к глубоким нарушениям баланса

базовых систем регуляции и истощению механизмов адаптации, что вызвало метаболический дисбаланс, последствия которого в виде увеличения массы тела, диспротеинемии, избытка активных форм кислорода, повышения артериального давления в конечном итоге привели к формированию трех основных групп заболеваний. Это, во-первых, аддикции, неврозы и психозы; во-вторых, болезни нарушения обмена (метаболический синдром, атеросклероз и его последствия, гипертония, сахарный диабет 2 типа, опухоли); в-третьих – инфекции, дисбиоз и их последствия.

Важную роль в этих процессах играет микробиота. Установлено не только единство человека с окружающим его внешним и внутренним миром (микробиоценозом), но и познаны механизмы этого взаимодействия. Возникла новая парадигма, предлагающая рассматривать человека как «суперорганизм» – симбиотическое сообщество эукариотов, бактерий, вирусов. С этих позиций симбиотическую микробиоту хозяина, следует рассматривать как важнейший экстракорпоральный орган этого суперорганизма и как эндогенный эпигенетический фактор, активно участвующий в регуляции роста и развития хозяина, его здоровья и болезней (табл. 1) [5, 6, 7]. (табл. 1)

Таблица 1.
Некоторые
экологические
и социальные
последствия нару-
шений микробной
экологии человека

Распространение лекарственно-резистентных микроорганизмов

Снижение эффективности химиотерапии и химиопрофилактики; увеличение стоимости лечения многих заболеваний
Селекция штаммов микроорганизмов с атипическими биологическими характеристиками
Формирование новых нетрадиционных микробных ассоциаций
Изменение фармакокинетики и биотрансформации лекарственных препаратов и пищевых нутриентов
Изменение этиологической структуры инфекционных заболеваний
Расширение спектра заболеваний, связанных с микробным фактором
Увеличение числа лиц со сниженной резистентностью к инфекционным агентам
Увеличение числа лиц с измененными поведенческими реакциями

Установлено, что система: организм хозяина – микробиота функционируют при комбинированном влиянии ряда факторов:

1. ЦНС и иерархических структур, регулирующих деятельность различных органов.
2. Сложного комплекса сетевых структур, включающего:
 - а) собственные клетки, формирующие локальные или делокализованные сети (в масштабах всего организма);
 - б) сети симбиотических микроорганизмов, населяющие различные ниши организма, которые способны оказывать не только положительное, но и отрицательное влияние на организм хозяина за счет присущих им свойств [8, 9].

Сети симбиотических микроорганизмов формируют биосоциальные системы – объединения, характеризующиеся коммуникацией, аффилизацией и кооперацией особей. Они также способны к созданию структур (матрикса), функционирующих на уровне всей системы и образуют биопленки-окутанные матриксом микробные колонии, взаимодействующие по сетевому или иерархическому принципу. Особи в биосоциальных системах различаются по рангу и по функциональной специализации. Биосоциальные системы имеют единую программу развития. Сети не признают границ вообще и границ взаимодействующих с ними иерархий. Они имеют тенденцию к распространению с нанесением ущерба взаимодействующим с ними структурам, в частности, иерархическим. При этом сети могут не подчиняться ритмам иерархий, вызывая «аритмию» иерархических структур. Сети стремятся перехватить у иерархических структур контрольные и регуляторные функции. Сетевые структуры сложнее иерархических [8, 9].

Современные знания об архитектуре здоровой микробиоты кишечника были получены в результате многочисленных исследований у людей без явных признаков заболевания [9]. Эта структура включает *Bacteroidetes* и *Firmicutes* как доминирующие бактериальные типы (до 75% всей кишечной флоры), присутствующие в образцах кала, а также *Proteobacteria* и *Actinobacteria*, которые имеют небольшое, но постоянное присутствие у большинства людей. В совокупности эти микроорганизмы оказывают непосредственное влияние на метаболические процессы, физиологию и иммунитет человека, а также на поддержание гомеостаза [9, 10].

Симбиотические микроорганизмы желудочно-кишечного тракта, который содержит более 2/3 всей микробиоты организма, также играют

фундаментальную роль в функционировании иммунной системы. В свою очередь, иммунная система оказывает существенное влияние на формирование структуры симбиотической микробиоты и на ее взаимовыгодные взаимоотношения с организмом хозяина [11, 12, 13]. Развитие иммунной системы млекопитающих зависит от «инструкций» резидентных комменсальных микроорганизмов. Заболевания, связанные с аномальными иммунными реакциями на антигены окружающей среды и собственного организма, включают воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), рассеянный склероз (РС), сахарный диабет, аллергию, астму и многие другие. Установление того, что люди с иммуноопосредованными заболеваниями имеют другое микробное сообщество по сравнению со здоровыми людьми, позволяет предположить, что патогенез этих заболеваний возникает из-за неправильного «обучения» иммунной системы микробиотой. Новые данные показали, что на сбалансированный иммунный ответ влияет не один или два доминирующих организма, индуцирующих здоровье хозяина, а состав всего сообщества микробных резидентов. Таким образом, изменения в структуре сложных комменсальных сообществ, называемые дисбактериозом, могут приводить к недостаточному образованию иммунной системы хозяина микробиотой и последующему развитию иммуноопосредованных заболеваний. В широком смысле дисбиоз (дисбактериоз) – это любое изменение состава резидентных комменсальных сообществ относительно сообщества, обнаруженного у здоровых людей [11]. При оптимальной работе системы «симбиотическая микробиота-иммунитет» человек не только успешно противостоит патогенным микроорганизмам (протективный иммунитет), но и поддерживает эволюционно отобранную симбиотическую микробиоту (акцептивный иммунитет), обеспечивающую возможность проживания на слизистых оболочках различных микроорганизмов, осуществляющих сложный комплекс иммунологических реакций и метаболических процессов без воспаления в пределах физиологических реакций. При этом микробные метаболиты (метабитоики), образующиеся в кишечнике, необходимы для поддержания иммунологического равновесия организма [13–19]. Микробиота создает иммунную защиту организма как локальную, так и системную, являясь важным фактором приобретенного иммунитета, следовательно, микробный биоценоз и иммунитет необходимо рассматривать как единое целое.

Установлено, что митохондрии и мембраны симбиотических микроорганизмов следует рассматривать как единый метаболически активный коллективный «орган», ответственный за синтез энергии в организме хозяина и источник соединений, регулирующих эпигеномную экспрессию генов в ядерном, митохондриальном и микробном его геномах [7, 8, 9]. Внезапные и длительные дефекты энергетических, метаболических процессов в митохондриях и бактериальных мембранах часто связаны с дефицитом или избыточным поступлением в организм субстратов, кофакторов или ферментов и нарушением функционирования оси «микробиота-митохондрии». Это сопровождается недостаточной выработкой АТФ, повышенным содержанием высокореактивных свободных радикалов кислорода, азота и продуктов перекисного окисления в клетках, дисбалансом в сети антиоксидантной поддержки и соединений, участвующих в процессах регуляции экспрессии генов и в посттрансляционной модификации конечных продуктов этих генов [8, 12, 15, 16, 20]. Как следствие, индуцируется хроническое воспаление, теломеры становятся короче, происходит старение клеток, уменьшается пул стволовых клеток, нарушается межклеточная коммуникация – все это приводит к быстрому старению и риску развития хронических патологических состояний (нейродегенеративных, метаболических, аутоиммунных, поведенческих, психических, опорно-двигательных, воспалительных заболеваний, хронических инфекций, рака). Однако в соответствии с новыми данными, митохондрии являются далеко не только энергетическими источниками.

Поврежденные митохондрии выделяют различные молекулы и молекулярные комплексы, которые получили название «молекулярные компоненты, ассоциированные с повреждениями» (DAMS). DAMS функционируют как патоген-ассоциированные молекулярные компоненты (PAMS) через специальные рецепторы. Подобно микробно-индуцированному воспалению, это – стерильное воспаление, которое привлекает нейтрофилы и макрофаги и продуцирует цитокины и хемокины, в первую очередь, фактор некроза опухолей, ИЛ – 1, ИЛ-18.

Так как наша иммунная система реагирует не только на патогены, но и на эндогенные химические сигналы, выделяемые при повреждении клеток и митохондрий, иммунный ответ и на инфекции, и на травмы имеет много общего. Представители симбиотической микробиоты кишечника (бифидобактерии, пропионобактерии, лактобациллы и др.), их компоненты и метаболиты взаимодействуют с иммунной системой человека через лиганд-рецептурную связь с соответствующими рецепторами клеток. В результате этого индуцируются сигналы, принципиально важные для иммунного ответа на воспалительные эффекты и активации работы клеточного и гуморального звеньев врожденного иммунитета [11, 16, 17, 18].

Микробиота – второй мозг и второй геном, в отличие от мозга им можно управлять [19, 20]. Вариабельность микробиоты только на 10% зависит от ее генома: решающий фактор – пища и другие факторы экспозомы. Таким образом, микробиота соучастна в осуществлении различных функций организма (Табл. 2) [19, 20].

Таблица 2.
Функции микро-
флоры пищевари-
тельного тракта

Морфокинетическое действие
Регуляция газового состава, редокс потенциала, pH, реологических характеристик
Участие в водно-солевом обмене, в том числе фракционирование изотопов химических элементов
Процессинг пищевых продуктов (обеспечение первичной иммунологической толерантности к пищевым антигенам)
Участие в метаболизме белков, жиров и углеводов
Участие в обеспечении эукариотических клеток энергией
Терморегулирующая функция
Регуляция рециркуляции желчных кислот и других макромолекул
Продукция биологически активных соединений (аминокислоты, пептиды, амины, гормоны, витамины, жирные кислоты, дефензины, нейропептиды, оксид азота, другие микробные модулины)
Иммуногенная роль
Обеспечение колонизационной резистентности
Регуляция симбиоза прокариотических и прокариото – эукариотических клеток
Модуляция функций цитохромов Р 450 в печени и продукция Р450-схожих цитохромов
Детоксикация экзогенных и эндогенных токсических субстанций, и соединений
Мутагенная/антимутагенная активность
Регуляция поведенческих реакций, в том числе аппетита, сна, настроения, циркадных циклов
Хранилище микробного генетического материала
Регуляция репликации и фенотипической экспрессии генов прокариотических и эукариотических клеток
Регуляция запрограммированной гибели эукариотических клеток (апоптоза)
Участие в этиопатогенезе заболеваний

Разнообразный спектр функций микробиоты в организме человека и определяет широкий спектр связанных с ней заболеваний, который постоянно пополняется. (Табл. 3) [20].

В последние 10 лет в ряде исследований были продемонстрированы значительные изменения в структуре микробных сообществ у мышинных моделей воспалительных заболеваний кишечника

Таблица 3.

Клинические синдромы и состояния, этиология и патогенез которых может быть обусловлен нарушением состава и функций микрофлоры человека

Диареи, запоры, колиты, синдром раздраженной кишки

Гастриты, дуодениты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

Гипо- и гипертензия

Острая мезентериальная ишемия

Гипо- и гиперхолестеринемия

Коагулопатии

Ревматоидные артриты, спондилоартриты, другие поражения суставов и соединительной ткани

Злокачественные новообразования желудка, толстой кишки, грудной железы

Нарушения менструального цикла

Кариес

Мочекаменная и желчекаменная болезни (МКБ и ЖКБ)

Бронхиальная астма, атопические дерматиты, пищевая аллергия, другие аллергические проявления

Портальная системная энцефалопатия

Оппортунистические эндо- и суперинфекции различной локализации

Подагра и другие нарушения водно-солевого обмена

Инсулиннезависимый сахарный диабет

Синдром «трансплантат против хозяина»

Бесплодие, преждевременные роды

Неонатальная анемия, кахексия

Снижение эффективности гормональных противозачаточных средств

Синдром «трансплантат против хозяина»

Снижение эффективности гормональных противозачаточных средств

и пациентов с ВЗК, такими как болезнь Крона, язвенный колит [21] сахарный диабет [22], бронхиальная астма [23], аутизм, аллергические заболевания [24]. Так, недавние метагеномные исследования показали, что в течение ВЗК как количество, так и состав микробиоты изменяются [16, 17, 18, 25]. В целом, у пациентов с ВЗК наблюдается общее уменьшение микробного разнообразия и стабильности кишечной микробиоты. По сравнению со здоровыми, отмечено уменьшение количества бактерий с противовоспалительными свойствами или увеличение количества бактерий с провоспалительными свойствами.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что дисбиоз некоторых кишечных бактерий с связан и с патогенезом СД1. Наиболее распространенные бактериальные изменения в группе пациентов с СД1 по сравнению со здоровыми людьми включали виды *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Staphylococcus*, *Blautia*, *Faecalibacterium*, *Roseburia* и *Lactobacillus* spp [19, 26].

Об изменениях в разнообразии кишечной микробиоты сообщается сразу после заражения SARS-CoV-2. Наблюдается изменение микробиоты кишечника пациентов сразу после начала заболевания, которое достигают максимума через 2–3 недели, по сравнению с микробиотой здоровых людей [20]. Это было связано с уменьшением количества бактерий *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae* или уменьшением количества бактерий типа *Firmicutes*, главным образом рода *Faecalibacterium*; также сообщалось об увеличении некоторых условно-патогенных бактерий. Во многих исследованиях также сообщалось об изменениях в микробиоте полости рта после заражения SARS-CoV-2 [27].

В этой постоянно расширяющейся области исследователи сейчас изучают, как местная микробиота влияет на иммунитет в дистальных отделах, в частности, как микробиота кишечника влияет на другие органы, такие как мозг, печень, легкие,

кожа и т.д. [17, 27, 29]. Это привело к появлению таких терминов, как «ось кишечник – мозг», «ось кишечник – легкие» и др., например, вызванные антибиотиками изменения микробиоты кишечника в раннем возрасте повышают риск развития аллергических заболеваний дыхательных путей. Такие результаты позволяют нам лучше понять связь между воздействием микроорганизмов и аллергией и аутоиммунитетом.

К нарушению нормального качественного и количественного состава микробиоты кишечника могут приводить самые разнообразные факторы (табл. 4).

Таким образом, следует полагать, что дисбиотические состояния на сегодняшний момент являются одной из главных причин «болезней цивилизованного общества», что требует соответствующей коррекции

Улучшение здоровья человека посредством модуляции микробных взаимодействий на всех этапах жизни – это развивающаяся концепция, которая приобретает все большее значение. Так, диетические вмешательства, модулирующие микробиоту, включают многие ферментированные продукты и режимы питания, богатые клетчаткой, а также пробиотики, пребиотики и синбиотики, некоторые из которых доступны в виде лекарств и медицинских устройств, а также пищевых продуктов [7, 14, 28, 30].

Впервые термин «пробиотики» был введен в 1954 году F. Vergio, который в своей монографии «*Anti- und Probiotika*» проводил сравнение различных соединений, обладающих как анти-микробными, так и позитивными эффектами на кишечную микрофлору. В последующем под термином пробиотики стали понимать живые микроорганизмы, усиливающие рост других микроорганизмов. В 2014 году группа экспертов Международной научной ассоциации пробиотиков и пребиотиков (ISAPP), сформулировала

Таблица 4.

Факторы, приводящие к нарушению нормального качественного и количественного состава микробиоты кишечника

Возрастные биохимические нарушения, характерные, в первую очередь, для лиц в возрасте более 65 лет
Медикаментозное лечение (антибиотикотерапия, курсы некоторых гормональных, антигистаминных средств, антидепрессантов и цитостатиков)
Ятрогенные воздействия, например, лучевая терапия или масштабные хирургические вмешательства
Алиментарные нарушения в виде дефицита в рационе питания растительных волокон, большого количества консервантов, красителей и др.
Длительные голодания, нарушения режима питания, резкие изменения рациона
Интоксикации солями тяжелых металлов
Хронические отравления алкоголем
Плохое экологическое состояние окружающей среды
Воздействие ионизирующего излучения
Хронические и острые психоэмоциональные стрессы
Различные заболевания пищеварительной системы
Снижение иммунного статуса по различным причинам
Нарушения ритма сна и бодрствования, а также других биологических циклов

определение пробиотиков как «живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина» Эти средства представляют собой лиофилизированные бактерии тех видов и штаммов, которые чаще всего населяют внутреннюю среду человеческого кишечника. И, соответственно, попадая

в оптимальные температурные условия, а также при наличии высокой влажности в окружающей среде, эти микроорганизмы возвращаются к нормальной жизнедеятельности. Но у класса пробиотических препаратов на настоящий момент выявлен ряд весьма существенных недостатков [7, 13, 14, 28] (Табл. 5).

Таблица 5.

Некоторые недостатки традиционных пробиотиков, приготовленных на основе живых микроорганизмов

Невозможность четко определить оптимальное количество бактерий для оказания пробиотического эффекта
Отсутствие точных знаний о механизмах и всех мишенях эффекта пробиотиков
У большинства известных пробиотиков заявленный позитивный эффект кратковременен, отсутствует или не ясно выражен
Не все пробиотики являются полностью безопасными для человека даже, если они принадлежат к видам <i>Lactobacillus</i> или <i>Bifidobacterium</i> . Ситуация становится еще более сложной, если пробиотические штаммы принадлежат к <i>Enterococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Bacteroides</i> или другим родам. Пробиотические бактерии могут вызывать оппортунистические инфекции, аллергические осложнения, аутоиммунные нарушения, способствовать агрегации тромбоцитов, вызывать микрoэкологические нарушения в пищеварительном тракте, модифицировать экспрессию генов в симбиотических бактериях и эукариотических клетках, участвовать в горизонтальном переносе генов антибиотикорезистентности, традиционных и новых факторов патогенности (гемолиз, D-галактоза, ДНК-метилтрансферазы, сиртуины, глюкокоронидаза, ацетальдегид, pks-гены и т.д.).

В 2012 году, согласно *European Safety Authority* (EFSA) на этикетках продуктов, содержащих живые пробиотические микроорганизмы, не рекомендуется использовать обозначения о каких-либо позитивных медицинских эффектах от их применения, в том числе из-за роста числа наблюдений о наличии у таких пробиотиков побочных эффектов при их использовании. Схожий запрет в 2014 году принят и *Food & Drug Administration* США.

Также для профилактики и коррекции микрoэкологических нарушений в пищеварительном тракте в настоящее время используют, так называемые, пребиотики, селективно стимулирующие рост «полезных» микроорганизмов (прежде всего, бифидобактерий и лактобацилл) и как результат, улучшающих разнообразные физиологические функции и метаболические реакции, связанные с функционированием симбиотической микрoфлоры. Они повышают устойчивость к инфекциям, снижают риск возникновения злокачественных новообразований в толстой кишке, улучшают биоусвояемость кальция и магния и колонизацию кишечника грудных детей полезными микроорганизмами, снижают уровень сывороточного

холестерина и т.д. [30, 31, 35, 36] в 2017 году группа экспертов Международной научной ассоциации пробиотиков и пребиотиков (*ISAPP*) сформулировала определение пребиотиков как «субстрат, который избирательно используется микроорганизмами хозяина, принося пользу для здоровья» [36, 38, 39, 40, 43].

В 90-х годах прошлого столетия для поддержания и восстановления микробной экологии человека начинают внедрять разнообразные низкомолекулярные соединения микробного происхождения, получившие в научной литературе название метабитики или метаболитные пробиотики (постбиотики, биологические лекарства, фармабиотики). Метабиотики представляют собой структурные компоненты пробиотических микроорганизмов, и/или их метаболиты, и/или сигнальные молекулы с известной химической структурой, которые способны оптимизировать физиологические функции, метаболические, эпигенетические, информационные, регуляторные, транспортные, иммунные, нейрогормональные, и/или поведенческие реакции, связанные с деятельностью симбиотической (индигенной) микробиоты организма-хозяина [7, 13, 20].

Таблица 6.
Основные виды
пребиотических
соединений

Моносахариды, спирты	Ксилит, мелибиоза, ксилобиоза, раффиноза, сорбит и др.
Олигосахариды	Лактулоза, лацитол, соевый олигосахарид, латитололигосахарид, фруктоолигосахарид, галактоолигосахарид, изомальтоолигосахарид, диксилоолигосахарид и др.
Полисахариды	Пектины, пуллулан, декстрин, инулин, хитозан и др.
Ферменты	Бета-микробные галактозидазы, протеазы сахаромисетов и др.
Пептиды	Соевые, молочные и др.
Аминокислоты	Валин, аргинин, глутаминовая кислота и др.
Антиоксиданты	Витамины А, С, Е, а-, бета-каротины, другие каротиноиды, глутатион, убихинол, соли селена и др.
Ненасыщенные жирные кислоты	Эйкозопентаеновая кислота и др.
Органические кислоты	Пропионовая, уксусная, лимонная и др.
Растительные и микробные экстракты	Морковный, картофельный, кукурузный, рисовый, тыквенный, чесночный, дрожжевой и др.
Другие	Лецитин, парааминометилбензойная кислота, лизоцим, лактоферрин, глюконо- вая кислота, крахмальная патока и др. Пребиотики на основе полисахаридов микробного происхождения

Эффекты метабитиков реализуются на различных уровнях макроорганизма: молекулярном (репликации генов и их экспрессии, транскрипции и трансляции генетической информации); клеточном (на поверхности и мембранах клеток, белковом и энергетическом биосинтезе в митохондриях и рибосомах); внутри гиалоплазмы клеток,

в межклеточном матриксе, в тканях, органах, физиологических системах и в целом организме. Метабиотики в сравнении с пробиотиками на основе живых организмов имеют ряд несомненных преимуществ [7, 13, 14, 19, 28] (Табл. 7). Согласно мнению экспертов Международной научной ассоциации пробиотиков и пребиотиков

Таблица 7.
Сравнительная
характеристика
свойств мета-
и пробиотических
препаратов

МЕТАБИОТИКИ	ПРОБИОТИКИ
Известное молекулярное строение отдельных веществ и понимание их целевых точек воздействия, что обеспечивает прогнозируемость биологических эффектов	Малое количество достоверной информации о биохимии взаимодействия живых бактерий с макроорганизмом
Простота дозирования, возможность контроля безопасности использования, возможность подбора индивидуальной дозы	Сложность с дозировкой оптимального числа бактериальных тел, которое потребуется для решения проблемы конкретного пациента
Простота хранения и более длительный срок годности к использованию	Высокие требования по срокам и условиям хранения
Невозможность появления инфекционной патологии по причине отсутствия живых микроорганизмов	Риск утраты контроля при использовании условно-патогенных штаммов (<i>Enterococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Bacteroides</i> и др.) с развитием клинически значимых нозологий
Намного более равномерная абсорбция действующих соединений и полностью известное их количество, поступившее в макроорганизм	Невозможность контролировать и отслеживать скорость всасывания биоактивных молекул в кишечнике, а также скорость синтеза этих веществ микроорганизмами
Полная резистентность по отношению к антибиотикам в силу того, что препарат не содержит живых микроорганизмов	Противопоказание к применению в виде идущей антибиотикотерапии, хотя именно в этот момент гомеостаз сапрофитной микробиоты страдает активнее всего
Отсутствует риск передачи антибиотикорезистентности	Риск передачи генов антибиотикорезистентности (перенос генов устойчивости к антибиотикам от пробиотиков к патогенным кишечным бактериям и наоборот может привести к развитию устойчивых к антибиотикам патогенов)
Высокая кислотоустойчивость, благодаря которой в неизменном виде кишечника достигает 95–97% от всего поступившего объема биоактивных соединений	Трудности с попаданием достаточного числа бактериальных тел в орган-мишень (кишечник) по причине разрушения их в кислой среде желудка
Невозможность развития конфликтов с уже присутствующими в кишечнике сапрофитными бактериями	Приток экзогенных микроорганизмов увеличивает риск развития биологических конфликтов в и так уже разбалансированном микробиоме
Намного более быстрое начало клинического эффекта, поскольку все биоактивные соединения здесь находятся уже в полностью готовом для вступления в обменные реакции виде	Временной лаг перед началом клинического действия, обусловленный тем, что бактериям нужно выйти из стазисного состояния и полноценно запустить все метаболические процессы

(ISAPP) постбиотики (метабиотики) имеют следующие характеристики [36, 38, 40, 44, 50, 51].

Постбиотик (метабиотик) определяется как «препарат из неодушевленных микроорганизмов и/или их компонентов, приносящий пользу здоровью хозяина».

Постбиотики (метабиотики) представляют собой преднамеренно инактивированные микробные клетки с метаболитами или клеточными компонентами или без них, которые способствуют доказанной пользе для здоровья.

Очищенные микробные метаболиты и вакцины не являются постбиотиками (метабиотиками).

Постбиотик (метабиотик) не обязательно должен быть получен из пробиотика, чтобы инактивированная версия была принята в качестве постбиотика (метабиотика).

Положительное влияние постбиотика (метабиотика) на здоровье должно быть подтверждено у целевого хозяина (вида и субпопуляции).

Хозяин может включать людей, животных-компаньонов, домашний скот.

Место действия постбиотиков (метабиотиков) не ограничивается кишечником. Постбиотики (метабиотики) можно вводить на поверхности хозяина, такие как ротовая полость, кишечник, кожа, мочеполовой тракт или носоглотка. Инъекции выходят за рамки постбиотиков (метабиотиков).

Способность постбиотика (метабиотика), который может представлять собой гетерогенную смесь компонентов, оказывать воздействие на здоровье хозяина-мишени может быть обусловлена рядом различных механизмов.

Метабиотики имеют различные физиологические свойства [7, 19, 28, 30, 31, 33, 44, 51–55].

1. Метабиотики благоприятно модулируют микробиоту

Молекулы, присутствующие в постбиотиках (метабиотиках), таких как молочная кислота и бактериоцины, могут обладать антимикробной активностью согласно исследованиям *in vivo*. Постбиотики (метабиотики) также могут конкурировать с резидентными микроорганизмами за участки адгезии. Постбиотики (метабиотики) могут также косвенно модулировать микробиоту, например, перенося молекулы, чувствительные к кворуму и подавляющие кворум, или перенося молочную кислоту, которая может потребляться некоторыми членами микробиоты, что приводит к образованию КЦЖК (бутирата), которые выполняют полезную функцию.

2. Метабиотики способствуют усилению функции эпителиального барьера

Все больше данных показывает, что некоторые виды *Bifidobacterium* индуцируют сигнальные пути, такие как MAPK и AKT, которые способствуют функционированию плотных контактов посредством аутофагии и сигнальных путей кальция. КЦЖК, присутствующие в постбиотических (метабиотических) препаратах, обладают потенциалом модифицировать барьерную функцию эпителия и защищать от разрушения, вызванного липополисахаридами, если присутствуют на достаточных уровнях.

3. Метабиотики модулируют иммунные ответы

Взаимодействия различных молекулярных паттернов, связанных с микроорганизмами, со специфическими иммунными рецепторами были охарактеризованы, в основном, посредством исследований молекулярных взаимодействий и проверки на животных моделях: липотейхоевая кислота взаимодействует с TLR2 или TLR6; пептидогликан или его производные муропептиды, взаимодействующие с NOD2; фимбрии или пили, модулирующие передачу сигналов TLR2; жгутики в основном взаимодействуют через TLR5; CpG-DNA, взаимодействующая с TLR9; липополисахарид некоторых метабиотиков, полученных из грамотрицательных бактерий, таких как *Escherichia coli Nissle*, в основном взаимодействующих с TLR4 и иногда с TLR2; β -глюканы дрожжей, таких как *Saccharomyces cerevisiae*, взаимодействующие с TLR2 и лектиновыми иммунными рецепторами; и липопротеины, в основном взаимодействующие через TLR2. Эти молекулярные паттерны, связанные с микробами, также могут присутствовать и в метабиотиках. Кроме того, сообщалось, что метаболиты, такие как молочная кислота, опосредуют иммунные эффекты посредством, например, GPR31-зависимого выпячивания дендритов кишечных CX3CR1 – клеток. Другие иммуномодулирующие микробные метаболиты, которые могут присутствовать в метабиотиках, основанные на молекулярных исследованиях родственных микроорганизмов, включают гистамин, жирные кислоты с разветвленной цепью и SCFAs, которые, как было показано, влияют на ряд иммунных реакций, включая ингибирование NF- κ B.

4. Метабиотики модулируют системный метаболизм

Сукцинат (succinate), бактериальный промежуточный продукт ферментации углеводов, является субстратом для кишечного глюконеогенеза, который, как было установлено, улучшает гликемический контроль *in vivo*. Другие известные модуляторы метаболизма хозяина включают витамины микробного происхождения и SCFAs. Пропионат может улучшать чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе и модифицировать метаболизм липидов, тогда как бутират усиливает антиоксидантное действие глутатиона и благотворно влияет на окислительный стресс в толстой кишке здоровых людей.

5. Метабиотики участвуют в передаче сигналов через нервную систему

Микроорганизмы могут продуцировать различные нейроактивные соединения, которые могут действовать как на энтеральную, так и на ЦНС, потенциально модулируя поведение и когнитивные функции у животных и людей (нейротрансмиттеры – серотонин, дофамин, ацетилхолин и ГАМК). Микробные ферменты также могут метаболизировать пищевые предшественники для синтеза нейротрансмиттеров хозяина (например, триптофан для серотонина и тирозин для дофамина), снижая их биодоступность. В интервенционных исследованиях на людях было показано, что метабиотики

способны модифицировать пищевое поведение посредством стимулирования чувства сытости стимулируя высвобождения анорексигенных гормонов, таких как глюкагоноподобный пептид 1 и пептид YY. Бактериально синтезированные витамины, такие как витамины группы B (рибофлавин, фолиевая кислота и кобаламин), которые могут присутствовать в постбиотиках (метабиотиках), играют важную положительную роль в функционировании ЦНС.

Среди наиболее используемых в России и мире метабиотиков, следует назвать известные Хилак-Форте, Актофлор С, Дайго (Daigo), Закофальк и появившиеся в последнее время X-Code, Бактистатин, Бактимунал, Хелинорм и некоторые другие.

X-Code получен путем культивирования 21 штамма микроорганизмов (5 штаммов бифидобактерий и 16 штаммов лактобацилл) в соевом молоке в течение одного года, после чего из полученной смеси экстрагируются образованные метаболиты (аминокислоты, микроэлементы, витамины, олигосахариды и др.) и фрагменты тел микроорганизмов. Применяется в виде напитка как регулятор микрофлоры и иммунной системы.

Бактистатин® В его состав входят активные метаболиты бесклеточной культуральной жидкости бактерий *B. subtilis* штамм 3 (метабиотическая составляющая), цеолит (энтеросорбент), гидролизат соевой муки (пребиотик). Бактистатин® содержит не сами бактерии *Bacillus subtilis*, а только продукты их жизнедеятельности – активные метаболиты, действующие сразу при попадании в кишечник. Бактистатин работает сразу в нескольких направлениях. 1. Метаболиты с антибактериальной активностью воздействуют на патогенную и условно-патогенную флору кишечника и способствуют укреплению иммунитета; метаболиты с ферментной активностью помогают полноценному пищеварению; иммуноактивные факторы активируют работу клеток иммунной системы кишечника, повышая сопротивляемость организма болезням. 2. Сорбент цеолит селективно поглощает вредные вещества с низкой молекулярной массой (сероводород, аммиак и др). Пребиотический компонент – гидролизат соевой муки – являясь естественным источником аминокислот и олигосахаров, обеспечивает благоприятные условия для роста и восстановления нормальной микрофлоры кишечника. С учётом свойств компонентов, Бактистатин способствует: восстановлению микрофлоры кишечника; предотвращению побочного действия антибиотиков; выведению из организма токсинов и аллергенов. Полученные положительные данные клинических исследований с использованием Бактистатина при различных заболеваниях ЖКТ (инвазивные ОКИ, язвенный колит, постинфекционный синдром раздраженного кишечника и др.) у взрослых и детей свидетельствуют о хорошей эффективности и безопасности метабиотика [56–63].

Бактимунал- уникальная композиция метабиотика (биологически активные метаболиты лиофильно высушенной бесклеточной культуральной жидкости бактерий *B. subtilis subtilis* штамм SA44

и пребиотика – фруктоолигосахариды (полифруктозаны). Он содержит метаболиты с антибактериальной активностью (бактериоцины, лизоцим), угнетающие патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, не влияя при этом на полезную микрофлору кишечника. Также содержит метаболиты с ферментной активностью, способствующие полноценному пищеварению; комплекс соединений (витамины, аминокислоты, полипептиды, коферменты, олигосахариды и др), обладающие пребиотическим стимулирующим воздействием на полезную микрофлору кишечника; иммуноактивные факторы, повышающие иммунзащитные функции организма человека. Метабиотик начинает действовать сразу после приема, позволяет соблюдать точность дозирования; он стабилен и не требует особых условий хранения; его можно принимать совместно с антибиотиками с первого дня терапии; отсутствует риск передачи антибиотикорезистентности. Отмечено положительное влияние препарата при лечении ряда заболеваний, таких, например, как кишечные расстройства (синдром раздраженного кишечника), метаболический синдром (диабет, ожирение), воспалительные заболевания ЖКТ и даже психологические расстройства. Установлено, что полифруктозаны бактимунала оказывают положительное влияние на перистальтику кишечника; помогают лучше усваивать важнейшие минералы, прежде всего – кальций (Ca) и магний (Mg); способствуют снижению уровня холестерина и триглицеридов в крови, укреплению иммунитета [52–56].

Получен положительный опыт использования Бактимунала в лечении коронавирусной инфекции и постковидного синдрома. Вирус SARS-CoV2, принадлежащий к роду бета-коронавирусов, стал известен всему миру как причина мультисистемного гипервоспалительного заболевания и пандемии новой коронавирусной инфекции НКИ (COVID19). COVID19 может долго и по-разному оказывать влияние на состояние пациента и изменять его качество жизни. Термин «постковидный синдром» включает в себя совокупность симптомов, которые возникают вместе с COVID19 или после него и длятся более 12 недель, и может возникать у людей, перенесших заболевание как в тяжелой, так и легкой форме. Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, возникающие как в течение, так и после заболевания НКИ, в настоящее время привлекают все большее внимание специалистов. Накопленные за время пандемии и постпандемии научные данные свидетельствуют о том, что желудочно-кишечный тракт может быть мишенью для вируса SARS-CoV2. Обнаружено выделение РНК SARS-CoV2 в образцах кала у пациентов с COVID19 через 11 дней после респираторного клиренса SARS-CoV2, и даже выделение SARS-CoV2 с фекалиями в течение 50 дней после постановки диагноза. Установлено, что через 3 месяца после выписки из стационара у пациентов с сохраняющимися после перенесенной НКИ расстройствами обнаруживалось сниженное бактериальное разнообразие в составе кишечного микробиома со значительно более высокой относительной численностью условно патогенных микроорганизмов

(например, неклассифицированная *Escherichia*) и значительно более низким количеством полезных бактерий (бутират-продуцирующие бактерии *Faecalibacterium prausnitzii*), чем у здоровых лиц. Так, в метаанализе, опубликованном в ноябре 2022 года, включившем 16 исследований из разных стран, сообщается о дисбиотическом бактериальном профиле кишечника у пациентов с COVID19 во время острой фазы, который характеризовался истощением противовоспалительных бактерий, продуцирующих бутират, и обогащением таксонов с провоспалительными свойствами. Применение метабиотиков позволяет создать управляемый микробиоценоз кишечника, поскольку метаболические, сигнальные, транспортные и другие функции представителей эндогенной микробиоты имеют большее значение, чем количественное содержание в биотопе микроорганизмов тех или иных видов. Появились первые положительные результаты применения бактимунала при этом заболевании [56].

Последнее время на пике эволюционного развития пробиотических средств найдены инновационные метабиотические комплексы направленного действия оказывающие не только патогенетическое, но и этиотропное влияние на различные заболевания, например, хелинорм для лечения пилорического геликобактериоза, или на морфо-функциональное состояние различных органов. Среди наиболее изученных, клинически применяемых в нашей стране и мире метабиотиков целевого назначения, можно отметить уникальный метабиотик Хелинорм (Pylorass) на основе инаktivированных клеток пробиотической бактерии *L. reuteri* штамм DSM17648 (ORGANOBALANCE GmbH, Berlin, Germany). Хелинорм единственный в России метабиотик, который способствует уменьшению количества Хеликобактер пилори в желудке и, как следствие, снижению риска возникновения и развития язвы и гастрита. Инаktivированные клетки пробиотических бактерий *L. reuteri* специфически связываются с *H. pylori* и выводят эти бактерии из организма естественным путем) [57–63]. Средство включено в национальные рекомендации НОГР по лечению *H. pylori*.

В последние годы появилось значительное количество научных сообщений, свидетельствующих о способности определенных низкомолекулярных соединений, образуемых симбиотическими (пробиотическими) микроорганизмами, модифицировать поведенческие реакции человека, так называемые, мета-психобиотики [65, 68, 69, 70]. Для производства мета-психобиотиков используют штаммы симбиотических (пробиотических) бактерий, образующих низкомолекулярные субстанции с той или иной нейротрансмиттерной активностью или их комплексом, такие как триметиламин, фенол и фенольные производные, индол, витамины группы В, КЦЖК, ГАМК и др. Появился Стрессбиотик – оригинальная комбинация метабиотика, экстракта шафрана, цинка цитрата и пребиотика для нормализации коммуникации между кишечником и головным мозгом, так называемой, оси «микробиота – кишечник – головной мозг», влияющей на все её

звенья. Его составляющая – метабиотик (комплекс активных метаболитов и клеток пробиотической бактерии *Lactobacillus plantarum*) и пребиотик инулин участвующих в нормализации микробиологического профиля кишечника и поддержании его функций, экстракт шафрана положительно влияющий на физиологические процессы в центральной нервной системе и психоэмоциональное здоровье, цинк оказывающий значительное влияние на широкий спектр жизненных процессов, включая эмоции, страх, внимание, а также на биоразнообразие микробиоты и поддержание здоровья кишечника. Синергическое действие компонентов стрессбиотика способствует нормализации метаболизма нейротрансмиттеров (серотонина, дофамина и норадреналина), что предполагает снижение проявлений стресса, тревоги и раздражительности, поддержание эмоционального равновесия и когнитивных функций [32, 65, 67, 68, 69, 70, 73, 74]. Также известны такие метабиотики фокусного действия, как *L. casei* полисахарид-гликопептид и *L. helveticus* трипептид с гипотензивным эффектом, *E-coli*- гликопротеин с аноректической активностью.

Заболевания ротовой полости часто вызывают размножение патогенных бактерий из-за недостаточного ухода за полостью рта. Известно, что патогенные бактерии могут образовывать биопленку или зубной налет на поверхности зубов и кариес. Установлено, что возникновение кариеса зубов связано с дисбалансом микрофлоры полости рта [78]. При этом, *Streptococcus mutans* является основным патогеном, колонизирующим ротовую полость, образующим биопленку и вызывающим кариес зубов. Биоконплит – Дентабиотик – специально разработанная комбинация метабиотика на основе 3-х штаммов инаktivированных лактобактерий (*Lactobacillus salivarius* LS97, *Lactobacillus paracasei* LC86, *Lactobacillus acidophilus* LA85) и пребиотика инулин для здоровья полости рта. Три штамма лактобактерий синергически действуют на ткани ротовой полости: поддерживают баланс микрофлоры, способствуют снижению риска воспаления, предотвращают кариес и улучшают состояние пародонта, приводят к достижению эффекта ухода за полостью рта и поддержанию местного иммунитета [78].

Микробиота играет важную роль в образовании, развитии и функционировании иммунной системы как локально, так и системно [28, 66, 79, 81]. Появляющиеся экспериментальные и эпидемиологические данные подчеркивают важную взаимосвязь между кишечной микробиотой и легкими, называемую «осью кишечник-легкие». Изменения в составе микробиома кишечника в результате диеты, болезней или медицинских вмешательств (например, антибиотиков) связаны с изменением иммунных реакций и гомеостаза в дыхательных путях) Было установлено, что определённые пробиотические средства оказывают защитное действие против бактериальных и вирусных инфекций. Проведены также исследования подтверждающие, что метабиотики, попадающие в организм перорально, могут способствовать регуляции ответной реакции иммунной системы за пределами

желудочно-кишечного тракта, включая слизистую оболочку дыхательных путей [79,80].

Штамм *Lactobacillus rhamnosus* CRL 1505 хорошо изучен, опубликовано более 35 научных статей по результатам доклинических и клинических исследований, где изучались различные аспекты его действия. *L. rhamnosus* CRL 1505 способствует активации врожденного и приобретенного иммунитета у взрослых и детей, в результате чего наблюдается снижение риска возникновения инфекционных заболеваний различной локализации. Получены данные исследований способности штамма CRL 1505 сдерживать вирусные и бактериальные инфекции дыхательных путей [82–86]. С этой целью рассматривается Биокмплит-Бронхобиотик – комбинация метаболитов (клетки пробиотического штамма *Lactobacillus rhamnosus* CRL 1505), экстракта тимьяна и пребиотика инулина для поддержания функции иммунной системы, снижения риска и степени выраженности заболеваний инфекциями верхних дыхательных путей.

Определены и новые мишени для конструирования метаболитов, что предполагает новые возможности профилактики и терапии заболеваний: модуляторы Quorum sensing (Qs-метаболиты); модуляторы иммунного, антиоксидантного, нейрорегуляторного статусов (иммуно-, антиоксидантно-, психо-метаболиты); модуляторы энергетического

обмена в митохондриях и кишечной микробиоте (энерго-метаболиты); модуляторы эпигенетической регуляции, фенотипической экспрессии генов и посттрансляционных эффектов. (эпигено-метаболиты); модуляторы внутриклеточного информационного обмена в про- и эукариотических клетках и между микроорганизмами и клетками хозяина (информ-метаболиты); модуляторы стабильности генома микробиома, предотвращающие опухолевую трансформацию органов [28].

Оценивая взаимодействие человека с его симбиотической микробиотой у больных и здоровых людей, всегда следует помнить, что каждый человек индивидуален как на уровне генома, так и на уровне микробиома. Профилактическая медицина для каждого конкретного человека должна основываться на знаниях об особенностях его генома и микробиома, на понимании молекулярных механизмов связи между ними и роли факторов окружающей среды в развитии, поддержании и эпигенетической модификации общих функций метагенома хозяина [87]. Важно учитывать, что состояние симбиотической микробиоты действительно является ведущим фактором здоровья всего организма человека, а Россия – одна из первых стран, оценивших научные, биотехнологические перспективы и важность создания метаболитов различного назначения.

Литература | References

- Vernadsky V.I. Biosphere and noosphere. Moscow. Ayris-Press. 2013. 569 P. (In Russ.)
Вернадский В. И. Биосфера и ноосфера. М.: Айрис-Пресс; 2013. – 569 С.
- Kondrat'ev K. Ya., Krapivin V.F., Savinykh V.P. Prospects for the development of civilization: a multivariate analysis. Moscow. Logos. 2003. 573 P. (In Russ.)
Кондратьев К. Я., Крапивин В. Ф., Савиных В. П. Перспективы развития цивилизации. Многомерный анализ. М.: Логос; 2003. – 573 С.
- Yuval Noah Harari. Sapiens. A Brief History of Humankind. Moscow. Sindbad. 2020. 512 P.
- Stefen Hawking. Brief Answers To The Big Questions. Moscow. Bombora. 2019. 256 P.
- Ugolev A.M. Trophology is a new interdisciplinary science. *Vestnik AN SSSR*. 1980; 1: 50–61. (In Russ.)
Уголев А. М. Трофология – новая междисциплинарная наука Вестник АН СССР. 1980; 1: 50–61.
- Ugolev A.M. Theory of adequate nutrition and trophology. SPb. Nauka publishing House. 1991. 271 P. (In Russ.)
Уголев А. М. Теория адекватного питания и трофология. СПб.: Наука. –1991. –271 С.
- Shenderov B. A., Tkachenko E. I., Lazebnik L. B., Ardatskaya M. D., Sinitsa A. V., Zakharchenko M. M. Metabiotics – novel technology of protective and treatment of diseases associated with microecological imbalance in human being. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;151(3):83–92. (In Russ.)
Шендеров Б. А., Ткаченко Е. И., Лазебник Л. Б., Ардатская М. Д., Сеница А. В., Захарченко М. М. Метабиотики – новая технология профилактики и лечения заболеваний, связанных с микрорегуляторными нарушениями в организме человека. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;151(3):83–92.
- Oleskin A. V., Shenderov B. A., Rogovsky V.S. Sociality of microorganisms and relationships in the microbiota-host system. The role of neurotransmitters. Moscow. publishing house of Moscow state University. 2020. 286 P. (In Russ.)
Олескин А. В., Шендеров Б. А., Роговский В. С. Социальность микроорганизмов и взаимоотношения в системе микробиота-хозяин. Роль нейромедиаторов. М., изд МГУ. – 2020. –286 С.
- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012 Jun 13;486(7402):207–14. doi: 10.1038/nature11234.
- Syromyatnikov M., Nesterova E., Gladikh M. et al. Characteristics of the Gut Bacterial Composition in People of Different Nationalities and Religions. *Microorganisms*. 2022;10:1866. doi: 10.3390/microorganisms10091866.
- Petersen C., Round J.L. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol*. 2014 Jul;16(7):1024–33. doi: 10.1111/cmi.12308.
Рух К., Петерс У. Кишечник – центр управления иммунной системы. Биологическая медицина 2003. – Март. – С. 4–8.
- Rusch K., Peters U. Intestines – the control center of the immune system. *Bio. med*. 2003; 4–8. (in Russ.)
- Shenderov B. A. Functional nutrition and its role in the prevention of metabolic diseases. Moscow. DeLiprint. 2008. 319 P. (In Russ.)
Шендеров Б. А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболических заболеваний. – М., ДеЛипринт. – 2008. – 319 С.

14. Shenderov B. A., Sinitca A. V., Zacharhenko M. M. Modern methods and technologies for restoring eating disorders and nutritional imbalances in humans. *Donosologic and healthy lifestyle*. 2018;1(22):76–87. (In Russ.)
Шендеров Б. А., Синица А. В., Захарченко М. М. Приемы и технологии восстановления нарушений пищевого поведения и дисбаланса питания у современного человека. // *Донозология и здоровый образ жизни*. – 2018. – № 1(22). – С. 76–87.
15. Ocovitty S. V., Shulenin S. N., Smirnov A. V. Clinical pharmacology of antihypoxants and antioxidants. SPb., Pharmindex. 2005. 72 P. (In Russ.)
Оковитый С. В., Шуленин С. Н., Смирнов А. В., Клиническая фармакология антигипоксантов и антиоксидантов. СПб., Фарминдекс. 2005. 72 С.
16. Sitkin S. I., Tkachenko E. I., Vachitov T. Ya. Metabolic intestinal dysbiosis and its biomarkers. *Exp. Klin. gastroenterol.* 2015;124(12):6–29. (In Russ.)
Ситкин С. И., Ткаченко Е. И., Вахитов Т. Я. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 124 (12): 6–29.
17. Sitkin S. I., Tkachenko E. I., Vakhitov T. Ya. Phylo-metabolic core of intestinal microbiota. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015; 40:12–34 (in Russ.)
Ситкин С. И., Ткаченко Е. И., Вахитов Т. Я. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника. Альманах клинической медицины. 2015; 40:12–34.
18. Sitkin S. I., Vachitov T. Ya. Dyachova E. V. Microbiome, colon dysbiosis and inflammator bovel disorder. When function is more impotent than taxonomy. *Almanach of clinical medicine*. 2018;46(5):396–425. (In Russ.)
Ситкин С. И., Вахитов Т. Я., Дьякова Е. В. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии. Альманах клинической медицины. – 2018. – 46(5). – С. 396–425.
19. Ardatskaya M. D. Probiotics, prebiotics and metabiotics in the correction of microecological disorders of the intestine. *Medical Advice*. 2015;13:94–99. (In Russ.)
Ардатская М. Д. Пробиотики, пребиотики и метабиотики в коррекции микрoэкологических нарушений кишечника. Медицинский совет. – 2015. – № 13. – С. 94–99.
20. Shenderov B. A. Normal microflora and its role in maintaining human health. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 1998;(1):61–65. (In Russ.)
Шендеров Б. А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – № 1. – С. 61–65.
21. Frank D. N., St Amand A. L., Feldman R. A., Boedeker E. C., Harpaz N., Pace N. R. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Aug 21;104(34):13780–5. doi: 10.1073/pnas.0706625104.
22. Karlsson F. H., Tremaroli V., Nookaew I., Bergström G., Behre C. J., Fagerberg B., Nielsen J., Bäckhed F. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013 Jun 6;498(7452):99–103. doi: 10.1038/nature12198.
23. Abrahamsson T. R., Jakobsson H. E., Andersson A. F., Björkstén B., Engstrand L., Jenmalm M. C. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy*. 2014 Jun;44(6):842–50. doi: 10.1111/cea.12253.
24. Parracho H. M., Bingham M. O., Gibson G. R., McCartney A. L. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol*. 2005 Oct;54(Pt 10):987–991. doi: 10.1099/jmm.0.46101–0.
25. Ahmed I., Roy B. C., Khan S. A., Septer S., Umar S. Microbiome, Metabolome and Inflammatory Bowel Disease. *Microorganisms*. 2016 Jun 15;4(2):20. doi: 10.3390/microorganisms4020020.
26. Jamshidi P., Hasanazadeh S., Tahvildari A., Farsi Y., Arbabi M., Mota J. F., Sechi L. A., Nasiri M. J. Is there any association between gut microbiota and type 1 diabetes? A systematic review. *Gut Pathog*. 2019 Oct 14;11:49. doi: 10.1186/s13099–019–0332–7.
27. Mizutani T., Ishizaka A., Koga M., Tsutsumi T., Yotsuyanagi H. Role of Microbiota in Viral Infections and Pathological Progression. *Viruses*. 2022 May 1;14(5):950. doi: 10.3390/v14050950.
28. Shenderov B. A., Sinitca A. V., Zacharhenko M. M., Lang C. Metabiotics. Present State, Challenges and Perspectives. Springer Nature Switzerland AG. 2020. 123P. doi: 10.1007/978–3–030–34167–1.
29. Budden K. F., Gellatly S. L., Wood D. L., Cooper M. A., Morrison M., Hugenholtz P., Hansbro P. M. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol*. 2017 Jan;15(1):55–63. doi: 10.1038/nrmicro.2016.142.
30. Sonnenburg J. L., Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016 Jul 7;535(7610):56–64. doi: 10.1038/nature18846.
31. Beloborodova N. V., Osipov G. A. Small molecules originating from microbes (SMOM) and their role in microbes-host relationship. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2000; 12: 12–21. doi: 10.1080/089106000435545.
32. Galland L. The gut microbiome and the brain. *J Med Food*. 2014 Dec;17(12):1261–72. doi: 10.1089/jmf.2014.7000.
33. Mills S., Stanton C., Lane J. A., Smith G. J., Ross R. P. Precision Nutrition and the Microbiome, Part I: Current State of the Science. *Nutrients*. 2019 Apr 24;11(4):923. doi: 10.3390/nu11040923.
34. Shenderov B. A. Medical microbial ecology and functional nutrition. Vol.3. Probiotics and functional nutrition. Moscow. Grant Publishing House. 2001. 287 p. (In Russ.) ISBN 5–89135–177–3.
Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 3. Пробиотики и функциональное питание. М. – 2001. – Изд-во Грантъ, – 287 с. ISBN 5–89135–177.
35. Holzapfel W. H., Shillinger U. Introduction to pre- and probiotics. *Food Research International*. 2002; 35: 109–116. doi: 10.1016/S0963–9969(01)00171–5.
36. Hill C., Guarner F., Reid G. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug;11(8):506–14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
37. Zhernakova A., Kurilshikov A., Bonder M. J. et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*. 2016 Apr 29;352(6285):565–9. doi: 10.1126/science.aad3369.
38. Salminen S., Collado M. C., Endo A. et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the defi-

- nitition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Sep;18(9):649–667. doi: 10.1038/s41575-021-00440-6.
39. Martyniak A., Medyńska-Przęczek A., Wędrychowicz A., Skoczzeń S., Tomasik P. J. Prebiotics, Probiotics, Synbiotics, Paraprobiotics and Postbiotic Compounds in IBD. *Biomolecules*. 2021 Dec 18;11(12):1903. doi: 10.3390/biom11121903.
 40. Gibson G. R., Hutkins R., Sanders M. E. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Aug;14(8):491–502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75.
 41. Shenderov B. A. Microbial ecology of man and its role in maintaining health / B. A. Shenderov. *METAMORPHOSES*. 2014, No. 5, pp. 72–80. (In Russ.)
Шендеров, Б. А. Микробная экология человека и ее роль в поддержании здоровья. *МЕТАМОРФОЗЫ*. – 2014. – № 5. – С. 72–80.
 42. Roberfroid M., Gibson G. R., Hoyle L. et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr*. 2010 Aug;104 Suppl 2: S1–63. doi: 10.1017/S0007114510003363.
 43. Swanson K. S., Gibson G. R., Hutkins R., Reimer R. A., Reid G., Verbeke K., Scott K. P., Holscher H. D., Azad M. B., Delzenne N. M., Sanders M. E. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov;17(11):687–701. doi: 10.1038/s41575-020-0344-2.
 44. Mikhailova E. A., Lokoshko D. V., Bolshakova E. M. Review of modern scientific data on the possibilities and effectiveness of the use of metabiotics in the correction of dysbiotic conditions. Priority directions of development of Russian science: materials of the VIII All-Russian Scientific and Practical Conference. Ed. Zaraisky A. A. Publishing House of the CPM “Academy of Business”, Saratov. 2021. 28 P. (In Russ.)
Михайлова Е. А., Локошко Д. В., Большакова Е. М. Обзор современных научных данных, посвященных возможностям и эффективности использования метабиотиков в коррекции дисбиотических состояний // Приоритетные направления развития российской науки: материалы VIII всероссийской научно-практической конференции. Отв. ред. Зарайский А. А. – Издательство ЦПМ «Академия Бизнеса». – Саратов. – 2021. – С. 28.
 45. Ardatskaya M. D. et al. Metabiotics as a natural development of the probiotic concept. *Recipe*. 2019;22 (2). (In Russ.)
Ардатская М. Д. и соавт. Метабиотики как естественное развитие пробиотической концепции. *Рецепт*. 2019;22 (2).
 46. Ansari J. M., Colasacco C., Emmanouil E., Kohlhepp S., Harriott O. Strain-level diversity of commercial probiotic isolates of *Bacillus*, *Lactobacillus*, and *Saccharomyces* species illustrated by molecular identification and phenotypic profiling. *PLoS One*. 2019 Mar 22;14(3): e0213841. doi: 10.1371/journal.pone.0213841.
 47. Meyer H., Weidmann H., Mäder U., Hecker M., Völker U., Lalk M. A time resolved metabolomics study: the influence of different carbon sources during growth and starvation of *Bacillus subtilis*. *Mol Biosyst*. 2014 Jul;10(7):1812–23. doi: 10.1039/c4mb00112e.
 48. Khatri I., Sharma S., Ramya T. N., Subramanian S. Complete Genomes of *Bacillus coagulans* S-lac and *Bacillus subtilis* TO-A JPC, Two Phylogenetically Distinct Probiotics. *PLoS One*. 2016 Jun 3;11(6): e0156745. doi: 10.1371/journal.pone.0156745.
 49. Sorokulova I. Modern status and perspectives of bacillus bacteria as probiotics. *Journa lof Probiotics&Health*. 2013; 1(4): P. e106. doi: 10.4172/2329–8901.1000e106.
 50. Ilinskaya O. N., Ulyanova V. V., Yarullina D. R., Gataullin I. G. Secretome of Intestinal *Bacilli*: A Natural Guard against Pathologies. *Front Microbiol*. 2017 Sep 1;8:1666. doi: 10.3389/fmicb.2017.01666.
 51. Plotnikova E. Yu. Effects of active metabolites of *Bacillus subtilis* in a probiotic product of a new generation. *RMJ. Medical Review*. 2018;(3):39–44. (in Russ.)
Плотникова Е. Ю. Эффекты активных метаболитов *Bacillus subtilis* в пробиотическом продукте нового поколения. *РМЖ. Медицинское обозрение*. – 2018. – № 3. – С. 39–44.
 52. Dou Y., Yu X., Luo Y., Chen B., Ma D., Zhu J. Effect of Fructooligosaccharides Supplementation on the Gut Microbiota in Human: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022 Aug 12;14(16):3298. doi: 10.3390/nu14163298.
 53. Wierdsma N. J., van Bodegraven A. A., Uitdehaag B. M., Arjaans W., Savelkoul P. H., Kruizenga H. M., van Bokhorst-de van der Schueren M. A. Fructooligosaccharides and fibre in enteral nutrition has a beneficial influence on microbiota and gastrointestinal quality of life. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(7):804–12. doi: 10.1080/00365520902839675.
 54. Bouhnik Y., Raskine L., Simoneau G., Paineau D., Bornet F. The capacity of short-chain fructo-oligosaccharides to stimulate faecal bifidobacteria: a dose-response relationship study in healthy humans. *Nutr J*. 2006 Mar 28;5:8. doi: 10.1186/1475–2891–5–8.
 55. Costa G., Vasconcelos Q., Abreu G., Albuquerque A., Vilarejo J., Aragão G. Changes in nutrient absorption in children and adolescents caused by fructans, especially fructooligosaccharides and inulin. *Arch Pediatr*. 2020 Apr;27(3):166–169. doi: 10.1016/j.arcped.2020.01.004.
 56. Lapinsky I. V., Serkova M. Yu., Bakulin I. G., Skalin-skaya M. I., Avalueva E. B. Metabiotic based on metabolites of *Bacillus subtilis* for correction of gastrointestinal symptoms in patients with post-COVID syndrome. *Medical alphabet*. 2022;35(4):8–14. (In Russ.) doi: 10.33667/20785631202235814.
Лапинский И. В., Серкова М. Ю., Бакулин И. Г., Скалинская М. И., Авалуева Е. Б. Возможности использования метабиотика на основе метаболитов *Bacillus subtilis* для коррекции гастроинтестинальных симптомов у пациентов с постковидным синдромом. *Медицинский алфавит*. 2022;35(4):8–14. doi: 10.33667/20785631202235814.
 57. Mehling H., Busjahn A. Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) as a new approach to *Helicobacter pylori* control in humans. *Nutrients*. 2013 Aug 2;5(8):3062–73. doi: 10.3390/nu5083062.
 58. Holz C., Busjahn A., Mehling H., Arya S., Boettner M., Habibi H., Lang C. Significant Reduction in *Helicobacter pylori* Load in Humans with Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSM17648: A Pilot Study. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2015 Jun;7(2):91–100. doi: 10.1007/s12602–014–9181–3.
 59. Bordin D. S. et al. Efficacy and safety of probiotic bacteria *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 in infected *Helicobacter pylori* without absolute indications for eradication therapy: results of the study. *Lechaschi Vrach*. 2015;8:22–25. (In Russ.)

- Бордин Д. С. и соавт. Эффективность и безопасность пробиотических бактерий *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у инфицированных *Helicobacter pylori*, не имеющих абсолютных показаний для эрадикационной терапии: результаты исследования. ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ. – 2015. – 8. – 22–25.
60. Bordin D. S. et al. Efficacy and safety of probiotic bacteria *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 in infected *Helicobacter pylori* without absolute indications for eradication therapy: results of the study. *Lechaschi Vrach*. 2016;5:1–6. (In Russ.)
Бордин Д. С. и соавт. Эффективность и безопасность пробиотических бактерий *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у инфицированных *Helicobacter pylori*, не имеющих абсолютных показаний для эрадикационной терапии: результаты исследования. ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ. – 2016. – 5. – 1–6.
- Корниенко Е. А., Паролова Н. И., Иванов С. В. и др. Возможности использования пробиотиков в эрадикации *Helicobacter pylori* // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – 7(II). – 51–58.
61. Kornienko E. A., Parolova N. I., Ivanov S. V. et al. Possibilities of using probiotics in *Helicobacter pylori* eradication. *RMJ. Medical Review*. 2018;7(II):51–58. (in Russ.)
Корниенко Е. А., Паролова Н. И., Иванов С. В. и др. Возможности использования пробиотиков в эрадикации *Helicobacter pylori*. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 7(II). С. 51–58.
62. Yang C., Liang L., Lv P., Liu L., Wang S., Wang Z., Chen Y. Effects of non-viable *Lactobacillus reuteri* combining with 14-day standard triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Helicobacter*. 2021 Dec;26(6): e12856. doi: 10.1111/hel.12856.
63. Parth K., Prudhivi R., Palatheeya S., Abbas S. K., Varsha K., Niharika B. V., Lyngkhohi B. Efficacy of *Lactobacillus reuteri* Supplementation in Eradication of *H. pylori*: A Comparison Study with Triple Drug Therapy. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2021;33(52B):151–159. doi: 10.9734/jpri/2021/v33i52B33611.
64. Lazebnik L. B., Sarsenbaeva A. S., Avalueva E. B., Oreshko L. S., Sitkin S. I., Golovanova E. V., Turkina S. V., Khlynova O. V., Sagalova O. I., Mironchev O. V. Clinical guidelines “Chronic diarrhea in adults”. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(4):7–67. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-188–4–7–67.
Лазебник Л. Б., Сарсенбаева А. С., Авалуева Е. Б., Орешко С. Л., Ситкин С. И., Голованова Е. В., Туркина С. В., Хлынова О. В., Сагалова О. И., Мирончев О. В. Клинические рекомендации «Хронические диареи у взрослых». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(4):7–67. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-188–4–7–67.
65. Shenderov B. A., Sinitsa A. V., Zakharchenko M. M. *Metabiotics: yesterday, today, tomorrow*. St. Petersburg. Kraft. 2017. 80 p. (In Russ.)
Шендеров Б. А., Синица А. В., Захарченко М. М. *Метабиотики: вчера, сегодня, завтра*. СПб.: Крафт, 2017. – 80 с.
66. Zhao W., Peng C., Sakandar H. A., Kwok L. Y., Zhang W. Meta-Analysis: Randomized Trials of *Lactobacillus plantarum* on Immune Regulation Over the Last Decades. *Front Immunol*. 2021 Mar 22;12:643420. doi: 10.3389/fimmu.2021.643420.
67. Guo L., Xiao P., Zhang X., Yang Y., Yang M., Wang T., Lu H., Tian H., Wang H., Liu J. Inulin ameliorates schizophrenia via modulation of the gut microbiota and anti-inflammation in mice. *Food Funct*. 2021 Feb 15;12(3):1156–1175. doi: 10.1039/d0fo02778b.
68. Bian Y., Zhao C., Lee S. M. Neuroprotective Potency of Saffron Against Neuropsychiatric Diseases, Neurodegenerative Diseases, and Other Brain Disorders: From Bench to Bedside. *Front Pharmacol*. 2020 Oct 6;11:579052. doi: 10.3389/fphar.2020.579052.
69. Presnyakova M. V., Kostina O. V., Albitskaya Zh. V. The biological role of zinc and its significance in the pathogenesis of autism spectrum disorders. *Social and clinical psychiatry*. 2019;29(3):63–70. (In Russ.)
Преснякова М. В., Костина О. В., Альбицкая Ж. В. Биологическая роль цинка и его значимость в патогенезе расстройств аутистического спектра. Социальная и клиническая психиатрия. – 2019. – т. 29. – № 3. – С. 63–70.
70. Zhou G., Yu R., Ahmed T., Jiang H., Zhang M., Lv L., Alhumaydhi F. A., Allemailem K. S., Li B. Biosynthesis and Characterization of Zinc Oxide Nanoparticles and Their Impact on the Composition of Gut Microbiota in Healthy and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Children. *Front Microbiol*. 2021 Aug 5;12:700707. doi: 10.3389/fmicb.2021.700707.
71. Kaybysheva V. O., Baranskaya Ye. K. Carbohydrate intolerance. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(5):94–104. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–5–94–104.
Кайбышева В. О., Баранская Е. К. Непереносимость углеводов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(5):94–104. doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–5–94–104.
72. Razzaq A., Shamsi S., Ali A., Ali Q., Sajjad M., Malik A., Ashraf M. Microbial Proteases Applications. *Front Bioeng Biotechnol*. 2019 Jun 12;7:110. doi: 10.3389/fbioe.2019.00110.
73. Maurer H. R. Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. *Cell Mol Life Sci*. 2001 Aug;58(9):1234–45. doi: 10.1007/PL00000936.
74. Pavan R., Jain S., Shraddha, Kumar A. Properties and therapeutic application of bromelain: a review. *Biotechnol Res Int*. 2012;2012:976203. doi: 10.1155/2012/976203.
75. Casas-Godoy L., Gasteazoro F., Duquesne S., Bordes F., Marty A., Sandoval G. Lipases: An Overview. *Methods Mol Biol*. 2018;1835:3–38. doi: 10.1007/978–1–4939–8672–9_1.
76. The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery / Eds.: H. G. Beger., Malden: Blackwell Publishing. 2008;1006 p.
77. Plotnikova E. Y. The role of non-animal enzymes in digestive disorders of various etiologies. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2019/01/15437193> (accessed: 07/28/2023).
Плотникова Е. Ю. Роль энзимов неживотного происхождения при нарушениях пищеварения различной этиологии. URL: <https://www.lvrach.ru/2019/01/15437193> (дата обращения: 28.07.2023)
78. Tarasenko S. V., Katola V. M., Komogortseva V. E. Effect of oral microbiota on the development of inflammation and somatic diseases. *Rossiyskii stomatologicheskii zhurnal*. 2018; 22(3): 162–165. doi: 10.18821/1728–2802–2018–22–3–162–165.
Тарасенко С. В., Кетол В. М., Комогорцев В. Е. Влияние микробиоты полости рта на развитие воспаления и соматических заболеваний. *Российский стоматологический журнал*. 2018; 22(3): 162–165. doi: 10.18821/1728–2802–2018–22–3–162–165.

79. Dang A. T., Marsland B. J. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal Immunol.* 2019 Jul;12(4):843–850. doi: 10.1038/s41385-019-0160-6.
80. Villena J, Alvarez S. Probiotics for everyone! The novel immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 and the beginning of social probiotic programs in Argentina. *Int. J Biotechnol Wellness Industr.* 2012; 1:189–198. doi: 10.6000/1927-3037/2012.01.03.05.
81. Albarracin L., Garcia-Castillo V., Masumizu Y. et al. Efficient Selection of New Immunobiotic Strains With Antiviral Effects in Local and Distal Mucosal Sites by Using Porcine Intestinal Epitheliocytes. *Front Immunol.* 2020 Apr 8;11:543. doi: 10.3389/fimmu.2020.00543.
82. Correa Deza M. A., Rodríguez de Olmos A., Suárez N. E., Font de Valdez G., Salva S., Gerez C. L. Inorganic polyphosphate from the immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 prevents inflammatory response in the respiratory tract. *Saudi J Biol Sci.* 2021 Oct;28(10):5684–5692. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.06.010.
83. Villena J., Kitazawa H. The Modulation of Mucosal Antiviral Immunity by Immunobiotics: Could They Offer Any Benefit in the SARS-CoV-2 Pandemic? *Front Physiol.* 2020 Jun 16;11:699. doi: 10.3389/fphys.2020.00699.
84. Mindt B. C., DiGiandomenico A. Microbiome Modulation as a Novel Strategy to Treat and Prevent Respiratory Infections. *Antibiotics (Basel).* 2022 Apr 1;11(4):474. doi: 10.3390/antibiotics11040474.
85. Oliviero M., Romilde I., Beatrice M. M., Matteo V., Giovanna N., Consuelo A., Claudio C., Giorgio S., Filippo M., Massimo N. Evaluations of thyme extract effects in human normal bronchial and tracheal epithelial cell lines and in human lung cancer cell line. *Chem Biol Interact.* 2016 Aug 25;256:125–33. doi: 10.1016/j.cbi.2016.06.024.
86. Minernitsky Yu. L., Sulaymanov Sh. A. Modern combined plant remedies in pulmonologist's practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(11):82–88. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-11-82-88.
Мизерницкий Ю. Л., Сулайманов Ш. А. Современные комбинированные растительные препараты в практике пульмонолога. *Медицинский Совет.* 2019;(11):82–88. doi: 10.21518/2079-701X-2019-11-82-88.
87. Tkachenko E. I. The theory of noospheric-anthropogenic harmony as methodological basis for the prevention and treatment of diseases. *New St. Petersburg medical records.* 2018;2(84):13–19. (In Russ.)
Ткаченко Е. И. Теория ноосферно-антропогенной гармонии как методологическая основа профилактики и лечения заболеваний. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* 2018;2 (84):13–19.