

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63

Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику

Харитонов Л. А., Григорьев К. И., Борзакова С. Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва 117997, Россия

Human microbiote: how a new scientific paradigm changes medical practice

L. A. Kharitonova, K. I. Grigoriev, S. N. Borzakova

Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow 117997, Russia

Для цитирования: Харитонов Л. А., Григорьев К. И., Борзакова С. Н. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;161(1): 55–63. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63

For citation: Kharitonova L. A., Grigoriev K. I., Borzakova S. N. Human microbiote: how a new scientific paradigm changes medical practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;161(1): 55–63. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63

Харитонов Л. А. Харитонов Л. А., Григорьев К. И., Борзакова С. Н. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику у детей, *Scopus Author ID: 7004072783*

Григорьев Константин Иванович, д.м.н., профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей, *Scopus Author ID: 56848239000*

Борзакова Светлана Николаевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей, *Scopus Author ID: 55883991400*

Lyubov A. Kharitonova, Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Faculty of Continuing Professional Education, doctor of medical sciences, professor, *Scopus Author ID: 7004072783*

Konstantin I. Grigoriev, doctor of medical sciences, professor of department of pediatrics with infectious diseases, *Scopus Author ID: 56848239000*

Svetlana N. Borzakova, candidate of medical sciences, associate professor, department of pediatrics with infectious diseases, *Scopus Author ID: 55883991400*

✉ *Corresponding author:*

Харитонов Л. А.
Lyubov A. Kharitonova
Scopus Author ID: 7004072783
luba2k@mail.ru

Резюме

Микробиота играет ключевую роль в физиологии и поддержании гомеостаза организма человека. Важное значение принадлежит процессам формирования кишечной микробиоты, начинающиеся внутриутробно, а ребенок продолжает получать микрофлору матери в течение родов и грудного вскармливания. Результаты молекулярно-генетических исследований свидетельствуют о том, что наиболее интенсивно процесс микробной колонизации ребенка связан с особенностями питания. Главный фактор поддержания стабильности и резистентности нормобиоты — это микробные аутометаболиты. Подчеркнуто значение энтеротипа человека. Рассмотрены наиболее перспективные направления пробиотических биотехнологий и разработки метаболитных пробиотиков (метабиотиков), пробиотиков в комплексе с пребиотиками (синбиотиков). Понимание процессов формирования кишечной микрофлоры позволяет разрабатывать эффективные методы профилактики и коррекции микрoэкологических и моторных нарушений в возрастном аспекте.

Ключевые слова: дети, микробиом, микробиота кишечника, биопленка, пробиотики, пребиотики, метабиотики

Summary

Microbiota plays a key role in the physiology and maintenance of homeostasis of the human body. The importance belongs to the processes of the formation of the intestinal microbiota, starting in utero, and the child continues to receive the mother's microflora during childbirth and breastfeeding. The results of molecular genetic studies indicate that the most intensive process of microbial colonization in infant is associated with features of feeding. The main factor in maintaining the stability and resistance of normal biota is microbial autometabolites. Considered the most promising probiotic biotechnology and development metabolic of probiotics (metabiotics) probiotics in combination with Prebiotics (synbiotics). Understanding the processes of formation of intestinal microflora allows you to develop effective methods of prevention and correction micro-ecological and motor disorders in the age aspect.

Keywords: children, intestinal microflora, microbiota, microbiome, humus, probiotics, prebiotics, metabiotics, synbiotics, autometabolites.

В последние 10–15 лет благодаря достижениям микробиологии и генетики произошла настоящая революция во взглядах на роль микробов. Холодогономная теория меняет синтетическую теорию эволюции: существование человека без микроорганизмов так же невозможно, как без воздуха, кислорода, пищи, воды, гравитации [1–3].

Научное медицинское сообщество приняло на вооружение два важных новых постулата. Первый – количество микробов, которые идентифицированы как значимые для человека, составляют лишь малую часть от общего числа микроорганизмов, заселяющих тело человека. Второй – нельзя говорить о тотальной вредности тех или иных микробов. Не стерильность определяет здоровье, а разнообразие микробов. Факт: чем больше видов микроорганизмов сопровождают конкретного человека, тем лучше.

Микробиота у каждого человека имеет свой уникальный состав и развивается на протяжении

всей жизни [4]. Формирование кишечной микробиоты начинается рано, ребенок получает микробиоту матери внутриутробно в течение всей беременности, а также во время родов и в постнатальном периоде при грудном вскармливании. Внутриутробный и неонатальный периоды представляют собой критические этапы формирования микробиома ребенка, от которых во многом зависит состояние его здоровья в течение всей жизни. Состав формирующейся микробиоты зависит от гестационного возраста ребенка, способа родоразрешения, типа вскармливания, антибактериальной терапии, санитарно-гигиенических условий окружающей среды, географических условий и др. [5–6].

Уникальный микробиом таит в себе плацента [7]. Интересный факт – у членов одной семьи живут схожие бактерии. Ребенок с молоком матери, впитывая «семейные» микроорганизмы, получает семейные/национальные вкусовые пристрастия.

Микробиота как отдельный орган

Бурное развитие геномики – науки, занимающейся изучением генов и геномов, возникшей на стыке молекулярной генетики и информатики, способствовало изменению всей концепции о сущности естественной микробиоты. Методы секвенирования последнего поколения (Next-Generation Sequencing, NGS) позволили в десятки и сотни раз ускорить процесс определения нуклеотидных последовательностей ДНК и РНК. В процессе выполнения международного исследовательского проекта «Геном человека» (The Human Genome Project), установившего полную последовательность ДНК человека, была выполнена работа по оценке бактерий, населяющих тело человека. Было обнаружено, что количество микроорганизмов огромно, а большая их часть находится в кишечнике. В рамках проекта «Микробиом человека» (Human Microbiome Project) было картировано более 10 тыс. микроорганизмов человека – бактерий, вирусов, грибов, простейших, обитающих в организме человека (особенно в ротовой полости). В процессе исследования было выявлено, что «человеческий суперорганизм» состоит из 10^{12} соматических и зародышевых клеток и из свыше 10^{14} микробных клеток. Организм взрослого человека содержит 2,5 миллионов различных молекул, в т.ч. около 1 миллиона различных белков, 300 тысяч различных липидов, сотни тысяч других соединений.

Кишечная микробиота

Кишечный эпителий играет ключевую роль в физиологии и поддержании гомеостаза организма человека. Результаты мета-геномных исследований показали, что большинство кишечных микробов являются представителями видов *Actinobacteria* (роды *Bifidobacterium* и *Colinsella*), *Bacteroidetes* (роды *Bacteroides* и *Prevotella*), *Firmicutes* (роды *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Eubacterium* и *Ruminococcus*), *Proteobacteria* (*Enterobacter spp.*) [11]. Но более 99% микробов, населяющих кишечник, не культивируются или плохо культивируются.

Микробиота кишечника выполняет множество функций, включая защитную, иммуномодули-

рующую, метаболическую, детоксикационную, а также участвует в молекулярно-генетических процессах, регуляции перистальтики кишечника и др. (рис. 1).

Бактерии в организме человека есть практически везде. Совокупный вес всех микробов человека составляет от 3 до 5% от общего веса человека, больше чем мозг или сердце. Их количество в десять раз превышает число наших собственных клеток. Установлено пять мест в нашем теле (биотопов), где их концентрация максимальная: желудочно-кишечный тракт, кожа, дыхательные пути, полость рта, мочеполовая система. При этом большая часть микробиома в организме человека сосредоточена в кишечнике, который представляет собой как бы отдельный экстракорпоральный орган [8].

Роль микробиоты и все направления ее деятельности даже трудно оценить. Бактерии продуцируют аналоги гормонов человека: серотонин, тестостерон, норадреналин, дофамин, гистамин. Воздействуя на стенку кишечника, эти вещества, попадая в кровоток, влияют на наш мозг, формируя привычки, вкусовые пристрастия, даже поведение.

Концепция оси «кишечник – головной мозг – кишечник» стала парадигмой. Связь головного мозга и желудочно-кишечного тракта осуществляется на сенсорном, моторном и нейроэндокринном уровнях. Некоторые авторы продлевают эту ось, включая в нее взаимодействие между микробиотой кишечника и иммунной системой: «кишечник – головной мозг – иммунная система – микробиота» [9–10].

Нормальная микробиота кишечника защищает хозяина от инфекции, снижает провоспалительный ответ, морфологически связана с иммунной системой клеток кишечника (GALT – gut associated lymphoid tissue), что минимизирует риск развития таких состояний, как аллергия или воспалительные заболевания кишечника [12–13].

Понятие метаболической функции подразумевает участие в метаболизме белков, пептидов



и желчных кислот, синтез витаминов (К и др.), ферментацию неперевариваемых углеводов с образованием короткоцепочечных жирных кислот. Бутират – один из видов короткоцепочечных жирных кислот, служит в качестве питания для колоноцитов, а также участвует в регуляции их жизненного цикла. Некоторые бактерии усиливают продукцию sIgA.

Здоровье человека в целом и даже его настроение зависят от микробиоты. Микробы способны синтезировать бензодиазепины – вещества, обладающие успокаивающим эффектом. Они близки по формуле к феназепаму.

Бактерии, населяющие человека, ответственны за его выносливость, быстрое восстановление и психологическую устойчивость. Этот вывод напрашивается по результатам обследования микробиома спортсменов. Определенный вид активности (бег, гребля и др.) формирует конкретную микробиоту. Как показали наблюдения, в процессе физической нагрузки у спортсменов становится

больше бактерии, умеющих перерабатывать молочную кислоту, углеводы и клетчатку, что помогает преодолевать возрастающие нагрузки. Бактерии кишечника, производящие индолы (появляются в результате распада аминокислоты триптофан), определяют активность в пожилом возрасте и приостанавливают старение.

Микроорганизмы кишечника – основа его структурного и функционального существования. Нормальная микробиота у взрослых, будучи сугубо индивидуальной, имеет значительную степень стабильности и стремится к восстановлению после любых дисбиотических нарушений [14].

Взаимодействие между микробиотой (как нормальной, так и измененной) и иммунной системой кишечника (лимфоидной тканью) приводит к выделению пептидов и других нейроактивных веществ, которые вызывают локальные и системные нейромышечные расстройства, характерные в частности для синдрома раздраженной толстой кишки и лежащие в основе его проявлений.

Энтеротипы

Благодаря молекулярно-генетическим и биоинформационным методам исследования микробиоты современное человечество удалось разделить на три энтеротипа [15]. В одном из них преобладают грамотрицательные бактерии рода *Bacteroides*, в другом – рода *Prevotella*, а в третьем, состоящем в основном из грамположительных бактерий типа *Firmicutes*, наиболее представлен род *Ruminococcus*. Это распределение, как было установлено, зависит от диетических предпочтений, массы тела, расы или пола, и у людей одного и того же энтеротипа много общего в обмене веществ и уровне микробных метаболитов.

Энтеротип окончательно формируется приблизительно к 5–7 годам и во многом предо-

пределяет развитие тех или иных заболеваний, в частности атеросклероза, сахарного диабета, ожирения и др. Энтеротип определяет взаимосвязь бактерий и паразитов. Исследования, проведенные в Китае, выявили, что *A. oligospora* под влиянием кишечных бактерий может превратиться в убийцу нематод, «охотник становится жертвой» [16]. Бактерии, которыми питаются нематоды, начинают синтезировать фермент аргиназу, которая расщепляет аргинин с образованием мочевины. Проникнув в мицелий гриба, она под действием фермента уреазы распадается до аммиака, который побуждает гриб сформировать ловчую сеть.

Биопленка

Биопленки из микроорганизмов, выстилая весь организм человека (снаружи и внутри), обеспечивают стратегию выживания, сохранения и участия микросимбионтов в гомеостазе [17–18]. Это

базовое биологическое свойство, особое значение отводится кишечнику. Доказано, что способность к биопленкообразованию (БПО) обнаруживается уже при рождении ребенка. Состав биопленки на

удивление относительно постоянны. Стабильность обеспечивается с помощью единой генетической системы микроорганизмов, общающихся между собой за счет сигнальных молекул. БПО способствует защите микроорганизмов-ассоциантов от атакующих их иммунных клеточных и гуморальных факторов защиты, обеспечивает значительную устойчивость к внешним воздействиям, снижает возможность действия антибиотиков и антисептиков на микрофлору.

Так, для условнопатогенной флоры кишечника высокая способность БПО ведет к формированию антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. Другой пример: для артритогенных штаммов микроорганизмов (в случае реактивного артрита) их пребывание в кишечнике

Влияние факторов окружающей среды

На развитие и разнообразие кишечной микрофлоры у младенцев оказывают влияние способ родоразрешения (естественные роды по сравнению с кесаревым сечением), характер вскармливания (естественное или искусственное), степень доношенности.

В околоплодных водах беременных женщин с преждевременными схватками были обнаружены *Ureaplasma urealyticum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides urealyticus*, *Sneathia sanguinegens*, *Ureaplasma parvum* и *Streptococcus agalactiae*, что позволило сформулировать «гипотезу преждевременных родов как полимикробной болезни» [20].

У детей, рожденных при естественных родах в отличие от рожденных кесаревым сечением, колонизация бактериальными штаммами осуществляется за счет вагинальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта матери, причем эти различия в большинстве случаев сохраняются на протяжении всего периода младенчества. На грудном вскармливании у доношенного ребенка бифидобактерии преобладают над условно-патогенными микроорганизмами, в то время как при искусственном вскармливании отмечается доминирование полиформных бактерий, энтерококков и бактероидов. Раннее приобретение условно-патогенной микрофлоры влияет на развитие иммунитета ребенка, в результате чего формируется повышенный риск сенсибилизации к пищевым аллергенам, развития аллергических заболеваний дыхательных путей, экземы, развития в будущем избыточного веса, метаболического

предоставляет возможность беспрепятственного проникновения в сосудистый кровоток с последующей транслокацией в синовиальную оболочку суставов, где формируются стойкие очаги эндогенной инфекции, которые трудно поддаются лечению антимикробными средствами и пробиотиками из-за неспособности дезорганизовать бактериальную биопленку ассоциантов – возбудителей воспалительного процесса. Наблюдается хронизация и рецидивирующее течение инфекционного процесса, требующие индивидуальной этиотропной терапии и коррекции нарушений кишечного микросимбиоза, использование лекарственных средств, ингибирующих процесс БПО или разрушающих уже сформированные биопленки [19].

синдрома, артериальной гипертензии, сахарного диабета [21–24].

В микробных сообществах в первые месяцы жизни ребенка преобладают гены, ответственные за усвоение лактата, а после введения прикорма – гены, отвечающие за утилизацию углеводов, биосинтез витаминов и деградацию ксенобиотиков. Происходит «совместная эволюция» характера питания, кишечного микробиоценоза и GALT-системы в первые годы жизни ребенка на фоне колонизации кишечника с участием преимущественно микрофлоры матери (вагинальной, грудного молока, кожной, кишечной). Привычку малышей тащить все незнакомые предметы в рот можно объяснить серьезной эволюционной выгодой. Дети «сканируют» окружающую местность на предмет новых бактерий, а потом во время кормления передают их матери. Ее взрослый организм быстро вырабатывает нужные и во время следующего кормления отдает их ребенку обратно. Иммунная система мамы обучает иммунную систему ребенка справляться с новыми бактериями.

Влияние микрофлоры матери на микробиом формирующегося организма (эпигенетическое влияние) особенно заметно в первые 1000 дней от начала беременности, а стабилизация микрофлоры человека заканчивается к 7 годам жизни [5].

Специфику кишечной микрофлоры индивидуума на 60% определяет характер питания, на 12% – генетика человека, остальные ~ 30% зависят от условий среды обитания, экологии, поведения человека и т.д.

Микробиом и резистентность микробов к антибиотикам

В 2017 г создана интерактивная карта мира по резистентности микрофлоры кишечника к антибиотикам: ResistoMap (разработка ученых из Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины, Московского физико-технического института и Лаборатории данных из Брянска). Платформа поможет выявить национальные особенности в потреблении антибиотиков и контролировать лекарственную устойчивость в глобальном масштабе.

У представителей микрофлоры кишечника обнаружены гены, кодирующие ферменты,

разрушающие антибиотики, в частности, аминокликозидфосфотрансферазы. Эти гены найдены у представителей *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Ruminococcus obeum*, *Roseburia hominis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis* и *Clostridium difficile*. Возникает возможность при клиническом обследовании больных с инфекционными заболеваниями и назначении антибиотиков для их лечения анализировать антибиотикорезистентность не только бактерии-возбудителя, но и микрофлоры пациента.



Рисунок 2.
Возможные фармакологические способы регуляции моторики желудочно-кишечного тракта

Figure 2.
Possible pharmacological methods of gastrointestinal motility regulation

Нарушения микробиома и функциональная патология ЖКТ

В прошлом связь между моторикой и микробиотой кишечника считали однонаправленной, т.е. предполагали, что нормальная моторика поддерживает стерильность верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а нарушения моторной функции predispose к избыточному бактериальному росту в тонкой кишке. Эта концепция была пересмотрена, когда были установлены влияние микробиоты на формирование нормальной моторной функции кишечника и возможная роль нарушений микробиоты в развитии сенсорно-моторной дисфункции кишечника и функциональных патологических состояний.

Регуляция моторики происходит с помощью сигнальных молекул. Нейропептиды вырабатываются как в нервной системе, так и в ЖКТ, в том числе микробиотой. Тесная взаимосвязь между высшей нервной деятельностью, вегетативной нервной системой и функциями (моторика, процессы иммунного ответа и др.) реализуется с помощью иерархии многочисленных нейропептидов. Основными медиаторами сокращения являются ацетилхолин, серотонин (5HT), субстанция P, а релаксация осуществляется за счет оксида азота, и это лишь незначительная часть медиаторов,

вовлеченных в кишечно-мозговую ось. Каждому нейротрансмиттеру соответствует свое семейство рецепторов.

Передача стимула от нейронов к мышечным клеткам идет через клетки Кахаля, являющиеся связующим звеном между ними. Важно, что в результате различных повреждающих воздействий (инфекции, действие токсинов, воспаление, гипоксия, гипоперфузия, тяжелый стресс) гибнут не ганглии, а клетки Кахаля, которые весьма чувствительны к повреждающим факторам.

В настоящее время имеется возможность фармакологической регуляции моторики желудочно-кишечного тракта, воздействуя на серотониновые, опиоидные и другие рецепторы, с помощью прокинетики, спазмолитиков, активаторов энтеринервной системы (рис. 2).

В педиатрической практике могут применяться далеко не все представленные препараты. Так, агонисты 5HT₄-серотониновых рецепторов (пинаверия бромид) показаны к применению только у взрослых, мебеверин разрешен с 16 лет, опиоиды (тримебутин, лоперамид) – с 3 лет. Одна из наиболее перспективных на сегодня групп – препараты, воздействующие на опиоидные рецепторы [25].

Коррекция микробиоты

Преодолеть нарушение формирования кишечной микробиоты можно путем введения средств для коррекции биоценоза (рис. 3).

Главный фактор поддержания стабильности и резистентности нормобиоты – это микробные

аутометаболиты! Поэтому наиболее перспективным направлением пробиотических биотехнологий в настоящее время считается разработка метаболитных пробиотиков (метабиотиков), а также пробиотиков в комплексе с пребиотиками (синбиотиков).

Пробиотики

Определяются как «живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах оказывают положительное действие на здоровье организма-хозяина» (определение ВОЗ). Пробиотики влияют на pH в просвете толстой кишки, стимулируют образование молочной и уксусной кислот, так подавляется рост патогенных микроорганизмов.

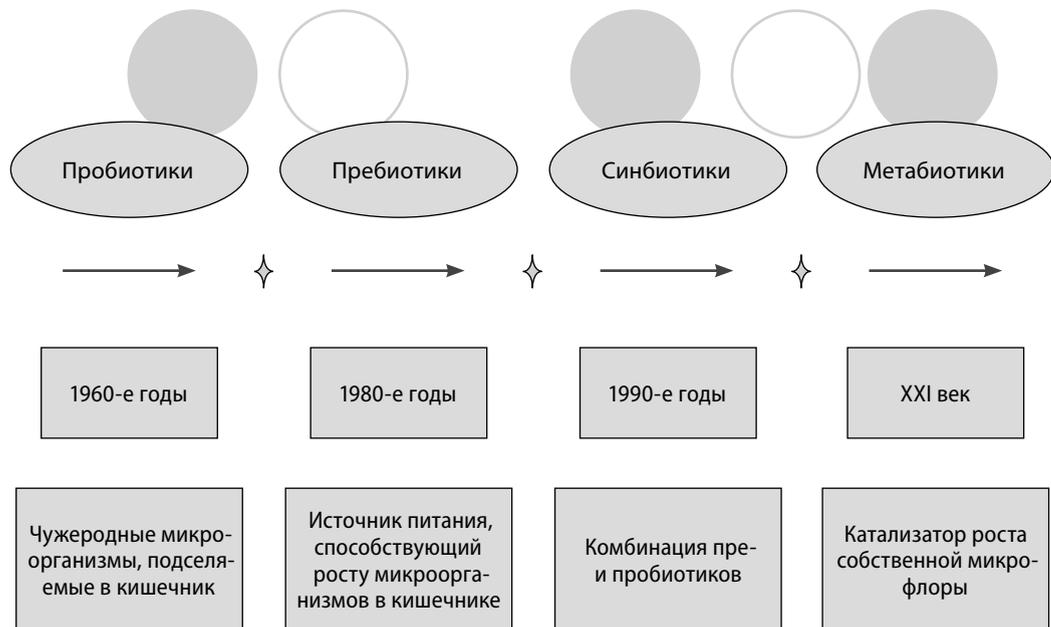
Пробиотики остаются средством 1-го ряда в коррекции микробиоты кишечника, прежде всего при лечении рото-/норовирусной кишечных инфекций. Ряд исследований демонстрируют эффективность пробиотиков для предотвращения или

сокращения продолжительности острой диареи, антибиотик-ассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*, диареи путешественников, рецидивов бактериального вагиноза, в профилактике атопического дерматита, некротизирующего энтероколита и т.д.

Накопилась база данных о положительном опыте использования пробиотиков в педиатрической практике. Одним из наиболее изученных пробиотиков является *Bifidobacterium Lactis*, известный как Bb12. Среди других, используемых в педиатрии, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus Reuteri*,

Рисунок 3.
Хронология разработки и применения средств коррекции микробиоценоза кишечника.

Figure 3.
Chronology of intestinal microbiocenosis correction means development and use.



дрожжи *Saccharomyces boulardii* и др. Эффективность *Lactobacillus Reuteri* показана в редуцировании симптомов младенческих колик, при профилактике и лечении запоров, симптомов гастроэзофагеального рефлюкса, некротизирующего энтероколита новорожденных [26–27].

Наиболее популярные пробиотики в педиатрии (в алфавитном порядке): Аципол, Бак-Сет, Линекс, Нормобакт, РиоФлора, Нормофлорины, Примадофилус детский, Энтерол. Выделим одну из последних отечественных разработок, выполненных при научной поддержке Российской гастроэнтерологической ассоциации – мультиштаммовые мультивидовые пробиотики. Так, одни содержат *B. longum*, *Bifi dobacterium bi-fi dum*, *L. rhamnosus*, а также лизат *Saccharomyces cerevisiae* и рекомендуется для профилактики антибиотикоассоциированной диареи, а другие содержащие *B. bifi dum*, *B. longum*, *B. infantis* и *L. rhamnosus*, применяются при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта детям старше 7 лет и эти пробиотики, включены в рекомендации РГА по лечению синдрома раздраженного кишечника. Для восстановления нормальной микрофлоры у детей старше 1,5 года показаны мультивидовые пробиотики, в состав которых включены *L. rhamnosus*, *B. longum*, *B. bifidum*, *Bifidobacterium breve*.

Некоторые замечания. Надо принимать во внимание невозможность экстраполирования результатов исследований, проведенных с конкретным штаммом пробиотиков на другие, с целью профилактики или лечения того же или других заболеваний.

Пребиотики

Селективное стимулирование роста полезных микроорганизмов кишечника позиционируется как главный критерий, определяющий эффект добавления в детские смеси пребиотиков. Однако уже давно известно, что эффекты пребиотиков выходят далеко за рамки влияния на кишечную микробиоту. Результаты клинических исследований

Но исследования последних лет серьезно развенчали «стойкий миф» о ценности классических пробиотиков, основанных на высокой концентрации живых пробиотических бактерий в препарате. Оказалось, что до толстой кишки доходит ничтожный процент от употребленных *per os* живых микробов. В 70% случаев пробиотические клетки обладают бионесовместимостью, вступают в антагонистические взаимоотношения с аутоштаммами микроорганизмов пациента. При повышенных дозировках пробиотики способны инициировать транслокацию кишечной микробиоты в брюшную полость с развитием инфекционно-токсического шока [28].

Необходимо с большой осторожностью относиться к применению в период новорожденности пробиотиков, не разрешенных для этого возраста. Использование таких штаммов может быть не только бесполезно, но и потенциально опасно развитием некротизирующего энтероколита. Пробиотикотерапия должна учитывать индивидуальный подбор пробиотических препаратов, созданных на основе аутологических штаммов, в первую очередь бифидо- и лактобактерий.

Эффективность одновременного приема пробиотиков и антибиотиков, о которой вещают телевизионные рекламные ролики, является с научной точки зрения спорным. По крайней мере, их эффект такой терапии для профилактики антибиотико-ассоциированной диареи возможен только, если прием этих лекарственных средств разнесен во времени. Неверно также утверждение, что эти пробиотики должны являться антибиотикоустойчивыми.

доказывают влияние пребиотиков на иммунитет и снижение риска развития аллергии, а гипотеза о связи головного мозга и кишечника получает все больше доказательств в клинических исследованиях. В рамках этой концепции роль пробиотиков как «психобиотиков» становится еще более значимой [29].

Основная польза природного комплекса разнообразных по составу олигосахаров/пребиотиков заключается в том, что они в неизменном виде (не перевариваются ферментами человека) проходят почти весь желудочно-кишечный тракт до толстой кишки, где утилизируются бифидобактериями, лактобактериями, вейлонеллами, бактероидами и другими полезными (пробиотическими) анаэробами, способствуя их росту и размножению в этом биотопе. Этот природный комплекс, входящий в состав грудного молока, защищает младенца от патогенных микробов в период созревания иммунной системы, снижает риск развития инфекций и аллергических реакций.

Олигосахариды также добавляются в детские смеси. На сегодняшний день наиболее изученным пребиотическим комплексом олигосахаридов, применяемых в детском питании, является уникальный комплекс scGOS/lcFOS (короткоцепочечные галактоолигосахариды/длинноцепочечные фруктоолигосахариды) в пропорции 9:1. Комплекс scGOS/lcFOS обладает дозозависимым эффектом, способствует росту полезных и подавляет рост патогенных бактерий, нормализует частоту и консистенцию стула, снижает частоту инфекционных заболеваний (респираторных и кишечных), уменьшает потребность в антибиотиках, обладает аллергопротективным эффектом и модулирует местный иммунный ответ за счет увеличения выработки sIgA [30].

Антибактериальные препараты не инактивируют пребиотики, т.к. в них нет живых клеток.

Следствие и перспективы

Развитие информатики и генетики позволило изучать генетическое строение микроорганизмов. Благодаря этому можно сравнивать последовательность ДНК микробов у больного и здорового человека. Микрогеномика установила еще и то, что мазки для исследования бактерий можно брать с любого участка тела.

Изучение микробов, отвечающих за здоровье кишечника, позволяет развивать новые технологии. Сейчас в ряде стран приступили к лечению таких тяжелых патологических состояний как псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile*, синдром раздраженного кишечника и других состояниях с помощью фекальной трансплантации. Обнадёживают результаты фекальной трансплантации в лечении симптомов аутизма [33]. Образцы для пересадки берут у здоровых доноров (обычно родственников больного или добровольцев) и вводят в его желудочно-кишечный тракт с помощью эндоскопа. Эти методики малоэстетичны, но демонстрируют эффективность.

В медицинской микробной экологии энергично разрабатывают такие научные направления как: микробиота и ожирение; микробы и интеллект; микробы и поведение; микробы и биополитика. Появился даже термин «дисбактериозный психотип», характеризующий человека с высокой раздражительностью, агрессивностью и обидчивостью.

Перспективы научного поиска по направлению «Микробиота человека в биологии и медицине» с учетом изложенных данных и литературных

Наоборот прием пребиотиков одновременно с антибиотиками позволяет защитить кишечную микробиоту пациента от негативного сопутствующего воздействия антибиотиков.

Важно отметить довольно широкое и эффективное применение метабиотиков в педиатрии. Некоторые метаболитные пробиотики можно назначать с 6 месяцев жизни и они практически не имеют противопоказаний.

Говоря о преимуществах метабиотиков в сравнении с пробиотиками на основе живых организмов, следует назвать смесь лизоцима, каталазы, полипептидов, пептидогликана, некоторых аминокислот, полисахаридов, изолированных из культуральной жидкости *B.subtilis*, сорбента цеолита и пребиотического компонента.

Широко используются в медицинской практике с лечебно-профилактической целью синбиотики (некоторые из них разрешены с 4 мес. жизни), включающие композицию из 9 штаммов известных пробиотиков в концентрации 10^9 КОЕ (в том числе LGG, *B. longum*, *B. bifidum*) и пребиотический компонент. Такие препараты классифицируются как мультипробиотик+пребиотик. Специальная технология производства позволяет хранить продукт без использования холодильника, а также защищает пробиотик от агрессивного воздействия желудочного сока, желчных кислот и ферментов поджелудочной железы, что способствует максимальной концентрации биологически активных бактерий в кишечнике [31–32].

данных [34–36] можно обозначить следующими позициями:

- разработка кишечных микросимбионтов и возможность их использования в качестве биомиметики эффективных лекарственных средств (антибактериальных, противовоспалительных препаратов, про- и пребиотиков);
- использование штаммов, ассимилирующих избыток холестерина и синтезирующих вещества, снижающих кровяное давление;
- анализ микробиоты в ближайшем будущем обещает быть настолько чувствительным, что появится реальная возможность диагностики различных заболеваний и настолько точным, что он будет «конкурировать» с такими «неприятными» процедурами как колоноскопия и эзофагогастроскопия;
- конструирование генетически модифицированных пробиотических бактерий, синтезирующих цитокины, предупреждающие развитие аллергии и раковых заболеваний;
- исследования в области эпигенетики (эпигеномики) микробиоты – изменения экспрессии генов или фенотипа клеток организма человека под воздействием продуктов жизнедеятельности микробиоты; эти механизмы, не меняя структуру генов в ДНК, регулируют (усиливают или подавляют) их функцию;
- анализ микробиоты должен стать основой персонализированной помощи, важной частью превентивной медицинской диагностики и практики.

Литература | References

1. *Dieter R. (Дитерт Р.)* Человеческий суперорганизм. М.: КоЛибри, Азбука-Аттикус, 2016: 416 с.
2. *Falkowski P. G. (Фальковский П.)* Двигатели жизни: как бактерии сделали наш мир обитаемым. М.-СПб: Питер, 2016: 270 с.
3. *Кожевников А. А., Раскина К. В., Мартынова Е. Ю., Тяхт А. В., Перфильев А. В., Драпкина О. М., Сычев Д. А., Фатхутдинов И. Р. и др.* Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования. РМЖ. Специальный выпуск. № 17 от 22.09.2017: 1244–1247. *Kozhevnikov A. A., Raskina K. V., Martynova E. Yu. et al.* Intestinal microbiota: modern concepts of the species composition, functions and diagnostic techniques. RMJ. 2017, no. 17, pp. 1244–1247 (in Russ)
4. *Landman C., Qmvrain E.* Gut microbiota: Description, role and pathophysiologic implications. Rev Med Interne. 2016; 37 (6): 418–423. DOI:10.1016/j.revmed. 2015.12.012.
5. *Якушин А. С., Денисов М. Ю.* Влияние кишечной микробиоты на иммунную систему ребенка в первую тысячу дней жизни и возможности пробиотической коррекции. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018; 2: 43–46. DOI: 10.26442/2413–8460_2018.2.43–46
Yakushin A. S., Denisov M. Yu. Influence of intestinal microbiota on the immune system of the child in the first thousand days of life and the possibility of probiotic correction. Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum). 2018, no. 2: pp. 43–46. DOI: 10.26442/2413–8460_2018.2.43–46 (in Russ)
6. *Koleva P, Kim J, Scott J, Kozyrskyj A.* Microbial programming of health and disease starts during fetal life. Birth Defects Res C Embryo Today 2015; 105 (4): 265–277.
7. *Aagaard K., Ma J., Antony K. M., Ganu R., Petrosino J., Versalovic J.* The placenta harbors a unique microbiome. Sci Trans Med. 2014; 6: 237–239. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008599
8. *Marchesi J. R., Adams D. H., Fava F., Hermes Hirschfield G. M., Hold G. et al.* The gut microbiota at health: A new clinical frontier. Gut. 2016; 65: 330–339 10.1136/gutjnl-2015–309990.
9. *Бондаренко В. М., Рябиченко Е. В.* Кишечно-мозговая ось. Нейронные и иммуновоспалительные механизмы патологии мозга и кишечника. Журн. микробиол. 2013. № 2: 112–120.
Bondarenko VM, Ryabichenko EV. Intestinal-brain axis. Neuronal and immune-inflammatory mechanisms of brain and intestine pathology. Zh MikrobiolEpidemiolImmunobiol. 2013;(2):112–120. (In Russ).
10. *Cong X., Xu W., Romisher R., Poveda S., Forte S., Starkweather A. et al.* Gut Microbiome and Infant Health: Brain-Gut – Microbiota Axis and Host Genetic Factors. Yale J Biol Med 2016; 89 (3): 299–308.
11. *Eckburg P. B., Bik E. M., Bernstein C. N., Purdom E., Dethlefsen L., Sargent M.* Diversity of the human in microbial flora. Science. 2005; 308 (5728):1635–1638. DOI: 10.1126/science.1110591
12. *Короткий Н. Г., Наринская Н. М., Бельмер С. В., Ардатская М. Л.* Микробиотические и моторные расстройства желудочно-кишечного тракта при тяжелом атопическом дерматите у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 1 (125): 21–27.
Korotkiy N. G., Narinskaja N. M., Bel'mer S. V., Ardatskaja M. D. Microbiotheria and motor disorders of the gastrointestinal tract in severe atopic dermatitis in children. Experimental and Clinical Gastroenterology Journal 2016, vol. 125, no. 1, pp. 21–27. (in Russ)
13. *Kostic A. D., Xavier R. J., Gevers D.* The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. Gastroenterology. 2014; 146 (6):1489–1499. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.009
14. *Шендеров Б. А.* Микробная экология человека и ее роль в поддержании здоровья. Метаморфозы. 2014;5: 72–80.
Shenderov B. A. Mikrobnaya ekologiya cheloveka i ee rol v podderzhanii zdorovya // Metamorfozy. 2014, no. 5. pp. 72–80 (in Russ)
15. *Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al.* Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011; 473: 174–180. DOI: 10.1038/nature09944
16. *Wang X., Li G. H., Zou C. G. et al.* Bacteria can mobilize nematode-trapping fungi to kill nematodes. Nat. Commun. 2014; 16: 5776. DOI: 10.1038/ncomms6776
17. *Бухарин О. В., Перунова Н. Б.* Микросимбиоз. Екатеринбург: УрО РАН, 2014: 260 с.
Buharin O. V., Perunova N. B. Mikrosimbioz [Microbiocenosis]. Ekaterinburg: UrO RAN. 2014. 260p
18. *Ohland C. L., Jobin C.* Microbial activities and intestinal homeostasis: a delicate balance between health and disease. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2015; 1 (1): 28–40.
19. *Челпаченко О. Е., Данилова Е. И., Чайникова И. Н., Перунова Н. Б., Иванова Е. В.* Биопленки кишечных микросимбиотиков детей с реактивным артритом. Лечащий врач. 2018; 4: 56–58.
Chelpachenko O. E., Danilova E. I., Chajnikova I. N., Perunova N. B., Ivanova E. I. Bioplenki kishechnyh mikrosimbiontov detej s reaktivnym artritom [Biofilms of intestinal microsymbionts in children with reactive arthritis] Lechashchij vrach. 2018, no. 4, pp. 56–58
20. *Макарова С. Г., Броева М. И.* Влияние различных факторов на ранние этапы формирования кишечной микробиоты. Педиатрическая фармакология. 2016; 13 (3): 270–282.
Makarova S. G., Broeva M. I. Different Factors Influencing Early Stages of Intestine Microbiota Formation. Pediatric pharmacology. 2016, vol. 13, no. 3, pp. 270–282. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v13i3.1577>
21. *Николаева И. В., Царегородцев А. Д., Шайхиева Г. С.* Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс. Рос.вестник перинатол.и педиатрии. 2018; 63 (3): 13–16.
Nikolaeva I. V., Tsaregorodtsev A. D., Shaikheva G. S. Formation of the intestinal microbiota if children and the factors that influence this process. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; vol. 63, no. 3, pp. 13–18 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–3–13–18
22. *Boulangé C. L., Neves A. L., Chilloux J., Nicholson J. K., Dumas M.* Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. Genome Medicine 2016; 8 (42): 1–12. DOI: 10.1186/sl3073–016–0303–2.
23. *Cardwell C. R., Stene L. C., Joner G. et al.* Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. Diabetologia. 2008. № 51: 726–735.
24. *Jose P. A., Raj D.* Gut microbiota in hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens 2015; 24 (5): 403–409.
25. Симпозиум «Нарушения микробиома и функциональная патология ЖКТ у детей: острые вопросы

- ежедневной практики». Обзор выступлений И. Н. Захаровой, А. И. Хавкина, С. В. Бельмера. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2017; 4: 59–66.
- Symposium "Destruction of microbioma and functional pathology of the digestive tract in children: acute issues of daily practice". Review of speeches by I. N. Zakharova, A. I. Khavkin, S. V. Belmer. Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum). 2017, no. 4, pp. 59–66.
26. Szajewska H., Gyrzczak E., Horvath A. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the Management of Infantile Colic in Breastfed Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J. Pediatr.* 2012; 162: 257–262.
 27. Hunter C, Dimaguila M, Gal P et al. Effect of routine probiotic, Lactobacillus reuteri DSM 17938, use on rates of necrotizing enterocolitis in neonates with birthweight 1000 grams: a sequential analysis. *BMC Pediatr.* 2012; 12 (1): 142.
 28. Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Лундовских И.А., Дармов И.В., Шабалина М.Р., Подволоцкий А.С. Сравнительная экспериментальная оценка эффективности современных пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и метабиотиков при коррекции нарушений микробиоценоза кишечника у животных с антибиотико-ассоциированным дисбиозом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016; 131 (7): 106–120.
Chicherin I. Yu., Pogorelsky I. P., Lundovskikh I. A., Darmov I. V., Shabalina M. R., Podvolotsky A. N. Comparative experimental evaluation of the effectiveness of modern probiotics, prebiotics, synbiotics and metabiotics for correction of intestinal microbiocenosis in animals with antibiotic-associated dysbiosis. 2016, vol. 131, no. 7, pp. 106–120.
 29. Захарова И.Н., Лаврова Т.Е., Талызина М.Ф., Мачнева Е.Б. Новый взгляд на пребиотики: гипотезы, тенденции, доказательства. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum).* 2017; 3: 26–33.
Zakharova I. N., Lavrov T. E., Talysina M. F., Machneva E. B. A new look at prebiotics: hypotheses, trends, evidence. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum).* 2017, no. 3, pp. 26–33.
 30. Boyle R.J. Tang M.L., Chiang W.C. et al. Prebiotic-supplemented partially hydrolysed cows milk formula for the prevention of eczema in high-risk infants: a randomized controlled trial. *Allergy.* 2016. 71 (5): 701–710.
 31. Метабиотики: новая идея или естественное развитие пробиотической концепции (обзор)// РМЖ. Медицинское обозрение. Гастроэнтерология. 2017. № 2:106–110.
Metabiotiki novaya ideya ili estestvennoe razvitie probioticheskoy koncepcii obzor [Metabiotics new idea or natural development of a probiotic concept review] RMJ Medicinskoe obozrenie Gastroehnterologiya. 2017, no. 2, pp. 106–110.
 32. Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В. Место пробиотиков в современной клинической практике. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum).* 2018; 1: 95–99. DOI: 10.26442/2413–8460_2018.1.95–99.
Plotnikova E. Yu., Zakharova Yu. V. The place of probiotics in modern clinical practice. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum).* 2018; no. 1, pp. 95–99. DOI: 10.26442/2413–8460_2018.1.95–99.
 33. Kang D. W., Adams J.B., Gregory A. C., Borody T., Chittick L., Fasano A. et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome.* 2017; 5 (1): 10. DOI: 10.1186/ S40168–016–0225–7
 34. Запруднов А.М., Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Богомаз Л.В. Гастроэнтерология: истоки и перспективы изучения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015; 1: 4–12.
Zaprudnov A. M., Haritonova L. A., Grigorev K. I., Bogomaz L. V. Gastroehnterologiya istoki i perspektivy izucheniya [Problems and perspectives of modern pediatric gastroenterology] *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal.* 2015, no.1, pp. 4–12.
 35. Пахомовская Н.Л., Венедиктова М.М. Влияние микробиоты ребенка первого года жизни на его развитие. *Медицинский совет.* 2018. № 2: 200–205.
Pahomovskaya N. L., Venediktova M. M. Vliyanie mikrobioty rebenka pervogo goda zhizni na ego razvitie [Impact of early-life microbiota on the development of infants] *Medicinskij sovet.* 2018, no.2, pp. 200–205.
 36. Hov J.E.R., Trøseid M. Personalised medicine targening the gut microbiota? *Tidssk Den Norlegeforening.* 2015; 135 (7): 624–625.