Монография под редакцией Е.Л. Никонова и Е.Н. Поповой

МИКРОБИОТА

Москва 2019

УДК 616
ББК 52.5

Представленная монография написана ведущими специалистами в области изучения микробиома человека. В ней освещены наиболее современные и актуальные сведения о микробиоте человека и пробиотиках, а также их применении с точки зрения доказательной медицины. Особое внимание уделяется профилактическому применению пробиотиков в различных областях медицины — от гастроэнтерологии, акушерства-гинекологии и урологии до антивозрастной медицины и косметологии.

Материал сопровождается обобщающими таблицами и иллюстрациями для облегчения восприятия информации.

Книга будет полезна не только специалистам в области гастроэнтерологии, но и врачам других специальностей, а также студентам старших курсов медицинских вузов.

ISBN 978-5-89084-058-5

Содержание

Глава 1. Современные представления о микробиоте человека

1. Введение 7
2. Микробиота как отдельный орган в организме человека: эволюция представлений, терминология 8
3. Деятельность международных организаций и научных объединений по изучению микробиоты человека — основные проекты в разных странах мира, базы данных. 11
4. Основные концепции и тренды научных и клинических исследований в изучении микробиоты. 14
5. Заключение 15
6. Список литературы 17

Глава 2. Метагеном человека и применение пробиотиков в практике гастроэнтеролога с точки зрения доказательной медицины

1. Микробиота кишечника и ее особенности в зависимости от пола, возраста, расовой принадлежности, пищевых привычек и других факторов 20
2. Дисбиоз и возможности коррекции микробиоты с целью улучшения качества и продолжительности жизни и нормализации функций организма 28
3. Доказательная база применения пробиотиков и трансплантации кала в практике гастроэнтеролога 30

3.1. Пробиотики 31

3.2. Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ). 38

4. Приложение. Основанные на доказательствах показания для применения пробиотиков в гастроэнтерологии 42
5. Заключение 51
6. Список литературы 52

Глава 3. Микробиота различных локусов организма

1. Введение 58
2. Современные представления о микробиоте кишечника. 59

2.1. Морфофункциональная активность микробиоты желудочно-кишечного тракта человека 59

2.2. Межгеномные взаимодействия микроорганизмов в составе кишечной микробиоты 60

2.3. Метаболом микробиоты кишечника человека 62

3. Урологический тракт и родовые пути. 63
4. Респираторный тракт 66
5. Глаза 68
6. Кожа 70
7. Микробиота полости рта 74
8. Заключение 82

10. Список литературы 83

Глава 4. Роль пробиотиков и микробиоты в процессе пищеварения, метаболизме нутриентов, гормонов, а также в поддержании здорового гормонального фона

1. Введение 90
2. Выработка биологически активных аминов 90
3. Влияние на метаболизм гормонов и витаминов 94
4. Заключение 100
5. Список литературы 101

Глава 5. Применение пробиотиков в комплексной терапии дисбиотических нарушений состава флоры пищевода, желудка и кишечника при развитии хронической патологии ЖКТ. Роль пробиотиков в профилактике развития дисбиотических состояний на фоне факторов риска (стресс, неправильное питание, избыточная масса тела, алкоголь, инфекционные заболевания, прием лекарственных препаратов и т.д.)

1. Роль микробиоты в развитии дисбиотических состояний ЖКТ и современные подходы для коррекции данных состояний 103
2. Взаимосвязь микробиоты с нейропсихическими заболеваниями. Возможности применения пробиотиков для коррекции данных заболеваний 110
3. Расстройства пищевого поведения, избыточная масса тела 112
4. Инфекционные заболевания, вакцинация, аллергия 119
5. Болезни мочевыводящих путей 126
6. Заключение 128
7. Список литературы 130

Глава 6. Возможность пробиотической коррекции нарушений микрофлоры матери для профилактики возможных осложнений у ребенка. Влияние микрофлоры матери на формирование здоровья будущего ребенка

1. Введение 140
2. Роль бактериальных метаболитов в детском возрасте и механизмы биологической активности пробиотиков 141
3. Коррекция микробиоты матери для профилактики возможных осложнений у ребенка 143
4. Заключение 149
5. Список литературы 151

Глава 7. Роль пробиотиков в профилактике развития метаболического синдрома, сердечно-сосудистых, психосоматических и других заболеваний

1. Метаболический синдром 153

1.1. Дисбиоз и компоненты МС 153

1.2. Изменение микробиоты с помощью пробиотиков и компоненты МС 154

1.2.1. Пробиотики и масса тела 154

1.2.2. Пробиотики и липидный профиль крови 156

1.2.3. Пробиотики, гомеостаз глюкозы и воспаление 163
1.2.4. Пробиотики и артериальное давление (АД) 165
2. Протективные и терапевтические эффекты пробиотиков при инфаркте миокарда и сердечной недостаточности 169
3. Заключение 172
4. Список литературы 176

Глава 8. Перспективы и возможности применения пробиотической терапии в профилактике и лечении системных аллергических и аутоиммунных заболеваний

1. Аутоиммунные заболевания 180
1.1. Введение 180
1.2. Могут ли пробиотики предотвращать и лечить какие-либо типы АЗ? 180
1.3. Предполагаемые механизмы действия пробиотиков при профилактике и лечении АЗ 182
1.3.1. Контроль иммунного ответа через регуляторные Т-лимфоциты, выделяющие TGF-β 182
1.3.2. Развитие толерогенных дендритных клеток (ДК) 182
1.3.3. Уменьшение активности провоспалительных цитокинов через клетки Th17 183
1.3.4. Стимуляция Th1-клеток 183
1.4. Действие пробиотиков на эпителий кишечника и усиление иммунной защиты организма-хозяина против инфекций 183
1.5. Пробиотики в клинических исследованиях ревматоидного артрита 184
1.6. Эффекты пробиотиков в клинических исследованиях СД1 185
1.7. Эффекты пробиотиков в клинических исследованиях ВЗК 185
1.7.1. Воспаление илеоанального кармана 186
1.7.2. Язвенный колит 187
1.7.3. Болезнь Крона 188
1.7.4. Целиакия 189
1.8. Безопасность 190
2. Аллергические заболевания 190
2.1. Роль пробиотиков при аллергических заболеваниях 191
2.1.1. Пробиотики при атопическом дерматите 191
2.1.2. Пробиотики при астме 192
2.1.3. Пробиотики при аллергическом рините 192
2.2. Пробиотики при пищевой аллергии 192
3. Заключение 193
4. Список литературы 194

Глава 9. Возможности применения пробиотиков в антивозрастном аспекте

1. Введение 198

2. Как изменяется состав микробиома кишечника у пожилых людей 200
3. Микробиом ЖКТ, воспаление и старение 201
4. Применение пробиотиков в пожилом возрасте 202
4.1. Пробиотики и иммунная система 203
4.2. Пробиотики и ЖКТ 206
4.3. Пробиотики, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания 208
4.4. Пробиотики и ЦНС 210
5. Заключение 210
6. Список литературы 212

Глава 10. Применение пробиотиков в области косметологии

1. Полезные свойства пробиотиков для здоровья кожи 216
2. Пробиотики при акне 218
3. Пробиотики при повреждениях кожи, вызванных ультрафиолетовым излучением 220
4. Механизмы влияния пробиотиков на кожу при действии в кишечнике 222
5. Применение пробиотиков в косметических препаратах для кожи 224
6. Заключение 226
7. Список литературы 228

Глава 11. Возможности использования пробиотиков в программах реабилитации

1. Введение 233
2. Использование пробиотиков для повышения функциональной активности организма 233
3. Восстановление функциональных резервов организма после заболеваний и последствий их лечения 235
3.1. Роль пробиотиков в восстановлении нормальной микрофлоры после лечения антибактериальными препаратами 235
3.2. Клинические исследования пробиотиков при реабилитации пациентов со злокачественными заболеваниями 241
3.3. Применение пробиотиков при приеме цитостатиков 246
4. Заключение 247
5. Список литературы 249

Глава 1

Попова Е.Н., Гордеев И.Г.

Современные представления о микробиоте человека

1. Введение

С момента первых исследований бактерий кишечника, описанных более 300 лет назад в работах Антони ван Левенгука, а впоследствии Л. Пастера, Р. Коха, И.И. Мечникова, представления о роли микроорганизмов, составляющих внутреннюю среду организма человека, за последние годы во многом изменились. Прежде всего, прогресс в понимании микробного сообщества человека стал возможным благодаря исследованиям в области состава генома. В работах Нормана Пэйса была выдвинута идея выделения ДНК из океанической среды, в 1991 г. он с коллегами опубликовал работу о выделении и идентификации последовательностей гена 16S рРНК из образца воды Тихого океана [1, 2]. Следующей исторической вехой в развитии метагеномики стала 2-летняя Глобальная океаническая экспедиция по сбору метагеномных образцов (GOS) в 2003 г., учрежденная Крэйгом Вентером. Состав собранных образцов был определен по результатам секвенирования генов 16S рРНК, и в одном только Саргассовом море было найдено свыше 2000 новых видов бактерий [3].

По мере изучения генов в условиях современного окружения человека, формирующегося под влиянием научно-технического прогресса, стереотипов в питании, гигиене, общекультурных ценностей, накапливается все больше данных, многие из которых имеют высокодостоверные доказательства [4, 5], что биологическая среда человека изменчива и представлена различными типами микроорганизмов, заселяющих все экологические ниши организма. Микробиом, сформировавшийся в процессе эволюции, имеет огромное значение как для контроля оптимального уровня метаболических процессов в организме, так и для создания высокой колонизационной резистентности к условно-патогенным микроорганизмам. Микробные элементы человека становятся барьером на пути экзогенной инфекции — участвуют в обеспечении реакций обезвреживания токсинов, ограничивают патогенную активность бактерий и их колонизацию в различных органах и системах [6].

2. Микробиота как отдельный орган в организме человека: эволюция представлений, терминология

Бактерии, обитающие в одной экологической нише, образуют сложную систему межвидового обобщенного метаболизма, наиболее эффективно используют имеющиеся ресурсы питательных веществ, кислород, свет. Кожа, полость рта, влагалище и желудочно-кишечный тракт обеспечивают среду жизнедеятельности для колоссального числа микробных единиц. Даже легкие и плацента, ранее считавшиеся стерильными, предполагают определенную колонизационную активность, что было показано в результате изучения микросред у здорового человека [1].

Понятие «микробиом» было впервые внедрено в 2001 г. для обозначения коллективных геномов микробных популяций человека, также под микробиомом подразумевают совокупность генов в организме. Микробиом человека состоит не только из бактерий, но также из археев и эукариот, таких как простейшие, грибов и нематод, вирусов, коллективно называемых virome [7]. Изучают микробиом на метагеномном уровне с использованием методик, основанных на секвенировании не только последовательности генов 16S рРНК, но и всех генов и некодирующих участков (так называемое шотган-секвенирование, *англ.*: shotgun sequencing). Вследствие этого стало возможным получать информацию о таксономическом составе микробиоты различных локусов организма, ее функциональном потенциале — через определение относительной представленности генов, кодирующих те или иные белки, в частности гены ферментов метаболических путей. Количество работ по метагеномике постоянно растет, появляется все больше данных о значении микробиоты различных локусов организма в норме и патологии [8].

Микробиота — это термин, который используется для характеристики микробиоценоза отдельных органов и систем (кишечник, кожа, плацента, грудное молоко и т.д.), генетического материала и взаимоотношений внутри экологической ниши в определенный период времени на определенной географической территории [9].

Широкое распространение генные исследования микроорганизмов получили только в первом 10-летии XXI века благодаря появлению высокопроизводительных приборов для секвенирования. Первая работа по метагеному кишечника человека была опубликована американскими учеными в 2006 г., в ней был проведен функциональный анализ двух наборов метагеномных прочтений, полученных из образцов кала. Вслед за ней вышла статья группы ученых из Японии с описанием уже 13 новых образцов. В обоих исследованиях применялось полногеномное шотган-секвенирование с последующей *de novo* сборкой контигов и предсказанием открытых рамок считывания, а таксономическая принадлежность определялась путем поиска ближайшего сходства этих контигов с базой геномных по-

следовательностей NCBI, в частности посредством построения генных карт и последовательностей [10].

Изучение микробиоты различных сообществ имеет фундаментальное значение. Исследования общих и частных взаимосвязей внутри микробиоты в различных организмах и средах, значение и вклад различных типов микроорганизмов в поддержание гомеостаза, механизмы ответа на раздражители внешней среды необходимы для оптимизации исследований в области экологии и молекулярной биологии [11].

Медицинские и клинические аспекты изучения микробиоты затрагивают, прежде всего, уточнение взаимосвязи вариативности микроорганизмов с риском развития заболеваний — сердечно-сосудистых, аллергических, онкологических и т.д. Предметом наибольшего числа работ является микробиота кишечника человека как наиболее многочисленная и разнообразная по сравнению с другими локусами организма [12].

Хотя изучение микробиоты человека стало возможным только за последние 20 лет благодаря развитию геномных исследований, биоинформатики, термин «микробиота» был использован еще в середине 40-х годов прошлого века при описании микробной контаминации бактериями полости рта, а «микробиомом» обозначили коллекцию микробных генов в конкретной экосистеме [12, 13].

Было установлено, что связанная с человеком микробиота состоит из не менее чем 40 000 бактериальных штаммов в 1800 родах, которые содержат до 10 млн отличающихся от человека генов [10]. Современное описание микробиоты как генетического сообщества микроорганизмов человека принадлежит нобелевскому лауреату Joshua Lederberg (1925—2008) и рассматривается как единый организм с индивидуальными генетически признаками. Микробиота стала предметом интенсивного изучения в области протеомики и метаболомики, близких направлений современной биомедицины, связанных с расшифровкой нарушений синтеза и структуры белков, липидов, активности ферментов. Это создает перспективы для индивидуального подбора лекарственной терапии и раннего прогнозирования развития заболеваний [14].

Сейчас идентифицировано более 5000 видов микроорганизмов, из них 90% не культивируемы в лабораторных условиях [http://www.ensembl.org]. С этих позиций человек вместе с живущими в его кишечнике генетически совместимыми микроорганизмами представляет единый «суперорганизм» с организованной работой ферментов, кодируемых не только геномом собственно человека, но и геномами всех симбиотических микроорганизмов. Суммарная масса бактерий, ассоциированных с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) здорового человека, достигает 2,5—3 кг [15] и сравнима с массой головного мозга у взрослого человека (около 1,5 кг). При этом кишечник является первым органом иммунной системы организма, он содержит 80% всех иммуноглобулинов и 10^6 лимфоцитов в 1 г лимфоидной ткани

(M. Sun, 2015). В этой экосистеме существуют разнообразные механизмы и типы взаимоотношений как между бактериями, так и между бактериями и клетками хозяина (комменсализм, мутуализм, паразитизм).

В состав микробиоты кишечника входит более 3 млн генов. Треть микробиоты кишечника человека является общей для большинства людей, в то время как $^{2}/_{3}$ индивидуальны, создавая своеобразное «удостоверение личности» [16]. Разнообразие микробиоты кишечника определяет генетическую вариацию среди индивидуумов, повышая толерантность к негативным факторам окружающей среды [17]. Считают, что недостаточная вариативность микробиоты кишечника у матери неблагоприятно сказывается на риске заболеваний у новорожденных детей [18].

В то же время появились данные о том, что вариации генома макроорганизма могут влиять на видовой состав кластеров бактерий. Данная закономерность была выявлена для 15 областей тела человека включая поверхностные и глубокие слои кожи, ротовую полость, кишечник, легкие и влагалище [19]. Таким образом наблюдается взаимное влияние генетического материала макроорганизма на микробиоту, и наоборот. Микробиота человека включает облигатные возбудители, постоянно присутствующие в организме человека и выполняющие важную роль в метаболизме хозяина и защите его от возбудителей инфекционных заболеваний. Вторая составляющая нормальной микрофлоры — транзиторная микрофлора (аллохтонная, случайная). Представители факультативной части микрофлоры достаточно часто встречаются у здоровых людей, но их качественный и количественный состав непостоянен и время от времени меняется. Количество характерных видов относительно невелико, зато численно они всегда представлены наиболее обильно.

Функции нормальной микрофлоры:

— создание колонизационной резистентности [20];

— регуляция газового состава, редокс-потенциала кишечника и других полостей организма хозяина [21];

— продукция ферментов, участвующих в метаболизме белков, углеводов, липидов, а также улучшение пищеварения и усиление перистальтики кишечника [22];

— участие в водно-солевом обмене [20];

— участие в обеспечении эукариотических клеток энергией [23];

— детоксикация экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов преимущественно за счет гидролитических и восстановительных реакций [20];

— продукция биологически активных соединений (аминокислоты, пептиды, гормоны, жирные кислоты, витамины) [20, 24];

— иммуногенная функция [20];

— морфокинетическое действие (влияние на структуру слизистой оболочки кишечника, поддержание морфологического и функционального состояния желез, эпителиальных клеток) [20];

— мутагенная или антимутагенная функция [20];

— участие в канцеролитических реакциях (способность индигенных представителей нормальной микрофлоры нейтрализовывать вещества, индуцирующие канцерогенез) [25].

Важнейшей функцией нормальной микрофлоры является ее участие в создании колонизационной резистентности (сопротивляемость, устойчивость к заселению посторонней микрофлорой). Механизм создания колонизационной резистентности комплексный. Колонизационная резистентность обеспечивается способностью некоторых представителей нормальной микрофлоры адгезироваться на эпителии слизистой оболочки кишечника, образуя на ней пристеночный слой и тем самым препятствуя прикреплению патогенных и условно-патогенных возбудителей инфекционных заболеваний. Другой механизм создания колонизационной резистентности связан с синтезом микроорганизмами ряда веществ, подавляющих рост и размножение патогенов, прежде всего органических кислот, перекиси водорода и других биологически активных субстанций, а также с конкуренцией с патогенными микроорганизмами за источники питания.

Состав микрофлоры и размножение ее представителей контролируются прежде всего макроорганизмом (колонизационная резистентность, связанная с организмом хозяина) с помощью следующих факторов и механизмов [26]:

— механических факторов (десквамация эпителия кожи и слизистых оболочек, удаление микробов секретами, перистальтикой кишечника, гидродинамической силой мочи в мочевом пузыре и т.д.);

— химических факторов — соляной кислоты желудочного сока, кишечного сока, желчных кислот в тонкой кишке, щелочного секрета слизистой оболочки тонкой кишки;

— бактерицидных секретов слизистых оболочек и кожи;

— иммунных механизмов — подавлением адгезии бактерий на слизистых оболочках секреторными антителами класса IgA.

3. Деятельность международных организаций и научных объединений по изучению микробиоты человека — основные проекты в разных странах мира, базы данных

Значительный прогресс в области изучения микробиоты и биологии стал возможным благодаря внедрению метода секвирования генов с использованием консервативной 16S рРНК. Эти исследования раскрыли перспективы для обнаружения некультивируемых бактерий, и уже сегод-

ня значительно продвинули понимание кишечного микробиома (бактерии и их геном. Фундаментальные исследования были инициированы в рамках создания двух крупнейших консорциумов по изучению микробиоты человека: MetaHIT (Metagenome of Human Intestinal Tract) в Европе и HMP (Human Microbiome Project) в США. В 2008 г. Национальный институт здравоохранения США начал финансирование проекта «Микробиом человека» (Human Microbiome Project — HMP http://hmpdacc.org/).

Целями проекта стали:

— разработка контрольного набора последовательностей генома микроорганизмов и выполнение предварительной характеристики микробиома человека;

— изучение взаимосвязи между болезнью и изменениями в микробиоме человека;

— разработка новых технологий и инструментов для вычислительного анализа;

— создание репозитория ресурсов;

— изучение этических, юридических и социальных последствий исследований микробиома человека.

Параллельно инициирована программа MetaHIT, продолжающаяся до настоящего времени, целью которой является «создать взаимодействия между генами микробиоты кишечника человека у здоровых и больных» (http://www.metahit.eu/) [7]. Ученые, участвующие в рамках проекта MetaHIT совместно с BGI (Beijing Genomics Institute, Китай), установили каталог из 3,3 млн преобладающих бактериальных генов в метагеноме кишечника человека [15].

В 2007 г. проект «Микробиом человека» получил статус приоритетного пути к открытиям в науке, активно поддерживается и сегодня, продолжается до настоящего времени. Изучение человеческого микробиома также проводится на международном уровне под эгидой Международного консорциума микробиомов человека в других странах. Канадские институты исследований здоровья через Институт инфекционных заболеваний и иммунитета возглавляют «Канадскую инициативу по анализу и характеристикам микробов», которые колонизируют организм человека и потенциально влияют на изменение микробиоты при хронических заболеваниях.

В системе проекта «Микробиом человека» первоначально участвовали около 200 ученых из 80 мультидисциплинарных исследовательских институтов. Общая стоимость исследований составила 173 млн долларов. Изучены образцы тканей из 15 мест на теле 129 мужчин и 18 мест у 113 женщин. Все добровольцы — здоровые люди в возрасте от 18 до 40 лет — предоставили по три образца слизистой с внутренней стороны щек, носа, кожи за ухом и локтевого сгиба, а также фекальные пробы. Результаты опубликованы в ведущих по рейтингу журналах — Nature и др.

По результатам генетического анализа биоматериала было установлено, что в человеческом организме обитает свыше 10 тыс. видов различных микробов. Так, если в геноме человека содержится 22 тыс. генов, кодирующих белки для регуляции метаболизма, микробиом добавляет еще около 8 млн уникальных бактериальных генов. В это же время исследователями из США был опубликован список секвенированных геномов бактерий и архей, найденных в микробиоте человека. Эти две работы стали отправными пунктами для дальнейших исследований, в частности высокозатратных и трудоемких методов шотган-секвенирования для качественной и количественной характеристики метагенома.

На веб-сайте проекта «Микробиом человека» за период с июня 2009 г. по август 2012 г. зарегистрировано более 190 рецензируемых публикаций по геномным исследованиям. В настоящее время информационное поле постоянно наполняется новыми базами данных. К ним относятся IMG, база данных Integrated Microbial Genomes и система сравнительного анализа IMG/M, связанная система, которая объединяет наборы метагеномных данных с изолированными микробными геномами из системы IMG; CharProtDB, база данных экспериментально охарактеризованных аннотаций белка и базы данных Genomes OnLine (GOLD) для мониторинга состояния геномных и метагеномных проектов во всем мире и связанных с ними метаданных. В России также ведутся исследования, но главным образом в составе международных групп.

Информационные базы связаны с биомедицинскими технологиями передачи и хранения информации, активно разрабатываются инструменты для сравнительного анализа, которые облегчают выявление общих моделей, основных тем и тенденций в сложных наборах данных. К ним относятся RAPSearch2, быстрый и эффективный с точки зрения памяти метод поиска сходства с белком для данных секвенирования следующего поколения; Boulder Alignment Editor (ALE), инструмент для выравнивания РНК; WebMGA — настраиваемый веб-сервер для быстрого анализа метагеномной последовательности и DNACLUST, инструмент для точной и эффективной кластеризации филогенетических маркерных генов, разработки новых методов и систем для сбора массивных наборов данных последовательности. Ни один алгоритм сборки не разрешает все известные проблемы сборки коротких последовательностей, поэтому программы сборки следующего поколения, такие как AMOS, являются модульными, предлагая широкий набор инструментов для сборки. Разработаны новые алгоритмы для улучшения качества и практической значимости проектов геномов.

Сборка каталога секвенированных эталонных геномов чистых бактериальных штаммов производилась из нескольких участков тела, с которыми можно сравнивать метагеномные результаты. Первоначально целью было определение 600 геномов. В настоящее время планируется

определение 3000 геномов и создание упорядоченного каталога, по крайней мере в черновом варианте. По состоянию на март 2012 г. было зарегистрировано 742 генома. Создан Центр анализа данных и координации (DACC), который служит в качестве центрального хранилища для всех данных Проекта. Изучаются юридические и этические вопросы, связанные с целыми исследованиями секвенирования генома.

4. Основные концепции и тренды научных и клинических исследований в изучении микробиоты

Основными концептуальными положениями, позволяющими сформулировать тренды научных и клинических исследований (согласно проекту «Микробиом человека»), следует считать [7]:

— идентификацию на основе биоинформационных доказательств широко распространенного рибосомального предшественника электронных носителей;

— временные «движущиеся изображения» человеческого микробиома;

— идентификацию уникальных адаптаций, принимаемых сегментированными нитевидными бактериями (SFB) в роли киназных комменсалов. SFB являются важными с медицинской точки зрения, поскольку стимулируют клетки Т-хелперы 17, которые, как полагают, играют ключевую роль в аутоиммунных заболеваниях;

— идентификацию факторов, различающих микробиоту здорового кишечника и изменения микробиоты при различных заболеваниях;

— идентификацию до сих пор не признанной доминирующей роли *Verrucomicrobia* в почвенных бактериальных сообществах;

— идентификацию факторов, определяющих потенциал вирулентности штаммов *Gardnerella vaginalis* при бактериальном вагинозе и восстановление биоценоза влагалища с использованием штаммов *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium longum* ATCC 15707;

— демонстрацию того, что патогенные виды *Neisseria*, вовлеченные в менингит, септицемию и передаваемые половым путем, обмениваются факторами вирулентности с видами комменсалов [27]. По данным сопоставления нормального микробного состава здоровых людей с использованием методов секвенирования генома исследователи создали справочную базу данных и границы нормальной микробной вариации у людей.

По результатам информационного поиска с учетом публикаций в Nature Public Library of Science (PLoS) можно сделать предварительное заключение.

— Микробы вносят больше генов, ответственных за выживание человека, чем собственные гены людей. По оценкам, гены, кодирующие бактериальные белки, в 360 раз более многочисленны, чем человеческие гены.

— Микробная метаболическая активность, например влияние на усвоение и метаболизм жиров, связана с активностью кишечной микрофлоры и прежде всего штаммов *L. rhamnosus* GG (LGG). Лечение заболеваний, связанных нарушением обмена липидов, целесообразно корректировать с учетом энтеротипа штаммами.

— Компоненты человеческого микробиома изменяются со временем, что влияет на здоровье человека, течение заболевания и эффекты препаратов. Микробиота в конечном итоге возвращается в состояние равновесия, хотя может изменяться качественный характер бактериальных типов.

5. Заключение

Таким образом, за последние 10 лет достигнут значительный прогресс в понимании микробиоты человека как экосистемы, выполняющей функции отдельного органа в макроорганизме.

Микробиом — это совокупность генов микроорганизмов в организме человека, тогда как микробиота — экосистема с генетическими признаками, сформировавшимися в определенное время на определенной географической территории. Микробиота взаимодействует с остальными органами и системами, определяя функционирование организма в целом как у здорового человека, так и при заболеваниях. Изучением микробиоты занимаются крупнейшие консорциумы («Микробиом человека» — США, MetaHIT — Европа). Доказана генетическая гетерогенность, или вариативность микробиоты у здорового человека, определяющая устойчивость к неблагоприятным факторам, инфекциям, изучается участие микробиоты кишечника как наиболее генетически разнообразной и многочисленной в раннем формировании иммунного ответа как у здоровых людей различного возраста, так и при заболеваниях. Накапливается все больше данных о значении применения пробиотиков и трансплантатов микробиоты в лечении иммуноопосредованных заболеваний и при метаболическом синдроме, заболеваниях полости рта, синдроме раздраженной толстой кишки и синдроме избыточного бактериального роста (СИБР).

Клинические тренды, получившие научное обоснование, будут представлены в данном обзоре в соответствующих главах.

Наиболее перспективными для изучения эффективности пробиотиков в настоящее время следует считать следующие направления:

— Изучение и коррекция микробиоты беременных. Длительное назначение пробиотиков как безопасных препаратов на этапе подготовки и ведения родов (штаммы *Bifidobacterium animalis lactis* BB-12, *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 LGG, *Lactobacillus acidophilus* LA-5), а также изготовление индивидуальных пробиотических смесей для энтерального и местного применения, содержащих не менее 1 000 000 000

бактериальных клеток. Восстановление микросреды влагалища следует сочетать с контролем микробиоты кишечника путем потребления пробиотиков, содержащих *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus paracasei* (Lpc-37), *Bifidobacterium lactis* (Bi-07), *Bifidobacterium lactis* (Bl-04) *L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* Lc705, *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS и *B. animalis* subsp. *lactis* BB12 [28]. Данные пробиотики следует активно внедрять в программу подготовки к беременности и родам.

— Микробиота при метаболическом синдроме: продемонстрирована эффективность пробиотиков, содержащих *Lactobacillus acidophilus*, в снижении уровня холестерина, глюкозы крови, а также АД. Кроме того, продемонстрировано, что гипохолестеринемическим эффектом обладают *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faccium* и *Streptococcus thermophilus* [29, 32].

— Микробиота в поддержании физической активности и программировании здорового образа жизни. Важным аспектом стало использование обогащенных пробиотиками пищевых продуктов и лекарственных средств, продлевающих жизнеспособность пробиотических смесей в кислой среде пищеварительного тракта (штаммы *Bifidobacterium longum* ATCC 15707, RO23, BB536), появляется все больше данных об эффективности *Bifidobacterium infantis* 35624 [33].

— Воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, заболевания полости рта (парадонтоз, кариес) — при популяционно-значимых заболеваниях, включая инфекции верхних дыхательных путей, продемонстрирована эффективность *Lactobacillus* GG в микробиоме полости носа.

— Микробиота и здоровье кожи, старение, косметология, воспалительные заболевания кишечника, аллергические состояния — в России и за рубежом доказана эффективность различных штаммов лактобактерий и бифидобактерий (*Bifidobacterium animalis lactis* BB-12, *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103, *Streptococcus thermophilus* TH-4 и *B. lactis* BL-04), а также оралбиотиков на основе штамма с подтвержденными результатами эффективности Blis K 12. В дерматологических исследованиях показана эффективность *Lactobacillus paracasei* в лечении атопического дерматита у детей, а также *Bifidobacterium lactis* в лечении экземы [39—42]. Для лечения антибиотикоассоциированной диареи, а также воспаления, индуцированного химио- и лучевой терапией, наибольшей доказательной базой обладают различные штаммы *Lactobacillus acidophilus* [43—47].

— В восстановлении микробиоты полости рта, комплексной терапии кариеса обсуждаются *Lactobacillus plantarum* CECT 7481 и *Lactobacillus brevis* CECT 7480, BSH-1 и *L. salivarius* UCC118.

— Изучение различных сочетаний штаммов пробиотиков и обогащенных ими продуктов питания является актуальным, так как подтверждено исследованиями интегральной роли микробиоты кишечника и других локусов организма в формировании здорового организма в разных возрастных категориях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schwiertz A, Rusch V. Microbiota of the Human Body Implications in Health and Disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology (eBook)*. 2016. https://doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4
2. Forsythe P, Kunze WA. Voices from within: gut microbes and the CNS. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70:55-69. https://doi.org/10.1007/s00018-012-1028-z
3. Venter JC, et al. Environmental genome shotgun sequencing of the Sargasso Sea. *Science*. 2004;304:5667:66-74.
4. Daniel R. The soil metagenomea rich resource for the discovery of novel natural products. *Curr Opin Biotechnol*. 2004;15:3:199-204.
5. Qin J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomics sequencing. *Nature*. 2010;464:7285:59-65. https://doi.org/10.1038/nature08821
6. Nelson KE, et al. A catalog of reference genomes from the human microbiome. *Science*. 2010;328:5981:994-999.
7. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449:804-810. https://doi.org/10.1038/ nature06244
8. Frank DN, Pace NR. Gastrointestinal microbiology enters the metagenomics era. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24:4-10. https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e3282f2b0e8
9. Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*. 2001;292:1115-1118.
10. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol*. 2014;32:834-841. https://doi.org/10.1038/nbt.2942
11. Luckey TD. Introduction to intestinal microecology. *Am J Clin Nutr*. 1972;25:1292-1294.
12. Socransky SSmm, Gibbons RJ, Dale AC. The microbiota of the gingival crevice area of man. I. Total microscopic and viable counts of specific microorganisms. *J Arch Oral Biol*. 1953;8:275-280.
13. The human microbiome project consortium Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207-214.
14. Gevers D, Knight R, Petrosino JF, et al. The Human Microbiome Project: a community resource for the healthy human microbiome. *PLoS Biol*. 2012;10(8):e1001377. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001377
15. Virgin HW. The virome in mammalian physiology and disease. *Cell*. 2014;157:142-150. https://doi.org/10.1016/j. cell.2014.02.032
16. Blekhman R, Tang K, Archie EA, et al. Common methods for fecal sample storage in field studies yield consistent signatures of individual identity in microbiome sequencing data. *Sci Rep*. 2016;6:31519. https://doi.org/10.1038/srep31519
17. Hall AB, Tolonen AC, Xavier RJ. Human genetic variation and the gut microbiome in disease. *Nat Rev Genet*. 2017. https://doi.org/10.1038/nrg.2017.63
18. Dunn AB, Jordan S, Baker BJ, Carlson NS. The Maternal Infant Microbiome: Considerations for Labor and Birth. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2017. [Epub ahead of print]. https://doi.org/10.1097/NMC.0000000000000373
19. Abdul-Aziz MA, Cooper A, Weyrich LS. Exploring Relationships between Host Genome and Microbiome: New Insights from Genome-Wide Association Studies. *Front Microbiol*. 2016;7:1611.
20. Panda S, Guarner F, Manichanh C. Structure and functions of the gut microbiome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2014;14(4):290-299.

21. Pimentel M, Mathur R, Chang C. Gas and the microbiome. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013;15(12):356.
https://doi.org/10.1007/s11894-013-0356-y
22. Giles K, Pluvinage B, Boraston AB. Structure of a glycoside hydrolase family 50 enzyme from a subfamily that is enriched in human gut microbiome bacteroidetes. *Proteins*. 2017;85(1):182-187.
https://doi.org/10.1002/prot.25189
23. Gloux K, Leclerc M, Iliozer H, et al. Development of high-throughput phenotyping of metagenomic clones from the human gut microbiome for modulation of eukaryotic cell growth. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(11):3734-3737.
24. Sudo N. Microbiome, HPA axis and production of endocrine hormones in the gut. *Adv Exp Med Biol*. 2014;817:177-194.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_8
25. Wolf A, Moissl-Eichinger C, Perras A, et al. The salivary microbiome as an indicator of carcinogenesis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma: A pilot study. *Sci Rep*. 2017;7(1):5867.
https://doi.org/10.1038/s41598-017-06361-2
26. Adair KL, Douglas AE. Making a microbiome: the many determinants of host-associated microbial community composition. *Curr Opin Microbiol*. 2017;35:23-29.
https://doi.org/10.1016/j.mib.2016.11.002
27. Koren O, Spor A, Felin J, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(suppl 1):4592-4598.
https://doi.org/10.1073/pnas.1011383107
28. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 2005;128:541-551.
29. Kajander K, Myllyluoma E, RajiliĆ-Stojanovi, et al. Clinical Trial: Multispecies Probiotic Supplementation Alleviates the Symptoms of Irritable Bowel Syndrome and Stabilizes Intestinal Microbiota. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(1):48-57.
30. Kiessling G, Schneider J, Jahreis G. Long-term consumption of fermented dairy products over 6 months increases HDL cholesterol. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56(9):843-849.
31. Cho YA, Kim J. Effect of Probiotics on Blood Lipid Concentrations: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(43):1714.
32. Ong L, Shah NP. Influence of probiotic Lactobacillus acidophilus and L. helveticus on proteolysis, organic acid profiles, and ACE-inhibitory activity of cheddar cheeses ripened at 4, 8, and 12 degrees C. *J Food Sci*. 2008;73(3):111-120.
33. Mahboobi S, Iraj B, Maghsoudi Z, et al. The effects of probiotic supplementation on markers of blood lipids, and blood pressure in patients with prediabetes: a randomized clinical trial. *Int J Prev Med*. 2014;5(10):1239-1246.
34. Neville BA, O'Toole PW, Probiotic Properties of Lactobacillus salivarius and Closely Related Lactobacillus Species. *Future Microbiol*. 2010;5(5):759-774.
35. Kirjavainen PV, Salminen SJ, Isolauri E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;36(2):223-227.
36. Isolauri E, Sütas Y, Kankaanpää P, et al. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2 suppl):444-450.
37. Gill HS, Rutherfurd KJ, Cross ML, Gopal PK. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic Bifidobacterium lactis HN019. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:833-839.
38. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, et al. Effect of probiotic yogurt containing Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium lactis on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Dairy Sci*. 2011;94:3288-3294.
39. Lindfors K, Blomqvist T, Juuti-Uusitalo K, et al. Live probiotic Bifidobacterium lactis bacteria inhibit the toxic effects induced by wheat gliadin in epithelial cell culture. *Clin Exp Immunol*. 2008;152:552-558.

40. Niers LE, Timmerman HM, Rijkers GT, et al. Identification of strong interleukin-10 inducing lactic acid bacteria which downregulate T helper type 2 cytokines. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(11):1481-1489.
41. Kirjavainen PV, Salminen SJ, Isolauri E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36(2):223-227.
42. Isolauri E, Sütas Y, Kankaanpää P, et al. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(2 suppl):444-450.
43. Gueniche A, Benyacoub J, Philippe D, et al. Lactobacillus paracasei CNCM I-2116 (ST11) inhibits substance P-induced skin inflammation and accelerates skin barrier function recovery in vitro. *Eur J Dermatol.* 2010;20(6):731-777.
44. Plummer S, Weaver MA, Harris JC, Dee P, Hunter J. Clostridium difficile pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of C. difficile diarrhoea. *Int Microbiol.* 2004;7:59-62.
45. Safdar N, Barigala R, Said A, McKinley L. Feasibility and tolerability of probiotics for prevention of antibioticassociated diarrhoea in hospitalized US military veterans. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33:663-668.
46. Allen SJ, Wareham K, Wang D, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibioticassociated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2013;382:1249-1257.
47. Salminen E, Elomaa I, Minkkinen J, et al. Preservation of intestinal integrity during radiotherapy using live Lactobacillus acidophilus cultures. *Clin Radiol.* 1988;39:435-437.

Глава 2

Никонов Е.Л.

Метагеном человека и применение пробиотиков в практике гастроэнтеролога с точки зрения доказательной медицины

1. Микробиота кишечника и ее особенности в зависимости от пола, возраста, расовой принадлежности, пищевых привычек и других факторов

Бактерии, составляющие микробиологическую среду в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), связанные закономерностями межвидовых взаимодействий внутри экологической ниши, называются кишечной микробиотой.

Разнообразие кишечной микробиоты программирует как здоровое функционирование органов и систем организма, так и риски соматических заболеваний. Исследование кишечной микробиоты, помимо фундаментального значения, имеет актуальность в клиническом аспекте. Как убедительно доказано с использованием методов секвенирования 16SpPHK, кишечная микробиота опережает другие локусы в организме человека по разнообразию геномных характеристик. Помимо общих популяционных исследований, изучается связь между составом микробиома кишечника человека и различными заболеваниями, такими как рак [4], атеросклероз [5], диабет второго типа [6]. Исследования в данной области носят больше описательный характер, а механизмы взаимодействия микробиома и организма человека все еще мало изучены.

Несмотря на довольно большое количество метагеномов кишечника, собранных из разных регионов Земли [7—9], все еще не сделан метагеном жителей Российской Федерации. Россия представляет собой уникальный пример совокупности совершенно разных географических, этнографических и социальных факторов.

Состав и численность кишечной микробиоты зависят от отдела пищеварительного тракта. В желудке обнаруживают представителей родов *Lactobacillus, Stomatococcus, Sarcina*. В двенадцатиперстной кишке количество микроорганизмов не превышает 10^4—10^5 клеток на 1 мл содержимого, а видовой состав представлен лактобактериями, бифидобактериями, бактероидами, энтерококками, дрожжеподобными грибами. В тонкой кишке численность микроорганизмов колеблется от 10^4 клеток на 1 мл содержимого в тощей кишке до 10^7—10^8 на 1 мл — в подвздошной. Ми-

кробиота толстого кишечника является самой многочисленной, составляя 60% всей микробиоты организма, и представлена 17 семействами, 45 родами и более чем 1000 видами бактерий. Она представлена преимущественно анаэробными бактериями — их общее количество достигает огромных значений: 10^{13}—10^{14}, что составляет почти 90% всех микроорганизмов в толстой кишке [10]. Последние обеспечивают колониальную резистентность биотопа, выделяют бактериоцины, препятствуют колонизации патогенной и подавляют размножение условно-патогенной флоры. При этом виды *Lactobacillus plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. casei*, *L. brevis*, *Bifidobacterium longum*, *B. adolescentis*, *B. bifidum* преобладают у российского населения [9].

Были изучены микробные сообщества жителей развивающихся стран, таких как Малави (Африка) и Венесуэла (Южная Америка), и проведено сравнение с микробиотой кишечника жителей мегаполисов США на функциональном уровне. Интересно, что различия в метаболическом генном профиле между сельскими и городскими жителями напоминают различия между хищниками и травоядными. В микробиоте горожан повышена представленность генов разложения глутамина, в микробиоте жителей удаленных регионов — гена глутамат синтазы, что предположительно отражает различие в уровне потребления животного белка. В микробиоте жителей США превалировали и другие ферменты расщепления аминокислот: аспартата, пролина, орнитина и лизина, а также катаболизм простых сахаров и сахарозаменителей, гликанов мукозы, метаболизм 18 ксенобиотиков и метаболизм желчных кислот. Уровень гена альфа-амилазы, участвующей в расщеплении крахмала, был повышен в сельской группе, отражая сложившееся значительное потребление кукурузы [11]. Было проведено исследование микробиоты коренных обществ охотников-собирателей, не употребляющих покупную пищу и ведущих традиционный образ жизни народа Хадза (Африка) [12]. На уровне бактериальных родов по сравнению с микробиотой жителей Италии было выявлено повышенное количество представителей *Prevotella*, *Eubacterium*, *Oscillibacter*, *Butyricicoccus*, *Sporobacter*, *Succinivibrio* и *Treponema*, и пониженное — *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Blautia*, *Dorea*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* и *Ruminococcus* [13]. Помимо географических различий и разного образа жизни, на микробиоту кишечника человека влияет возраст. Изначально микробиота младенца формируется при прохождении через родовые пути и питании материнским молоком [11]. Отмечается, что в первые месяцы жизни микробиота неустойчива, в ней преобладают бифидобактерии, причем их количество коррелирует с количеством у матери и зависит от способа кормления (грудное или искусственное вскармливание). Количество бифидобактерий падает на протяжении всей жизни. Уже примерно к 3—6 годам микрофлора кишечника стабилизируется и приобретает

состав, как у взрослых людей. Кроме того, были установлены отличия и на уровне метаболических путей между микробиотой младенцев и взрослых [14]. Примером изменений, связанных с возрастом, может быть метаболизм кобаламина и фолиевой кислоты [15].

Микробиота новорожденных обогащена генами биосинтеза фолиевой кислоты, в то время как в микробиоте взрослых чаще выявляют гены ферментов, участвующих в расщеплении ее и тетрагидрофолата. Биосинтез кобаламина с возрастом увеличивается, так же как и биосинтез биотина и тиамина.

Низкая представленность генов биосинтеза кобаламина в микробиоте младенцев коррелирует с низкой представленностью *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Archaea*, зато биосинтетический путь кобаламина в них хорошо представлен. *Lactobacillus*, который доминирует в детской микробиоте, лишен этих генов, но содержит гены биосинтеза и метаболизма фолиевой кислоты. Теория генетической предрасположенности к той или иной микробиоте не нашла подтверждения. Так, микробиота однояйцевых близнецов не более похожа, чем микробиота других членов семьи. Однако в рамках одной семьи микробиота достаточно схожа [13].

Несмотря на огромное разнообразие микроорганизмов, в микробиоте кишечника взрослого человека доминируют *Bacteroidetes* и *Firmicutes* при значительно более низкой доле *Actinobacteria* и *Proteobacteria* [16]. При этом микробиота каждого человека индивидуальна и различается как на видовом, так и на штаммовом уровне [17, 18].

Различные представители микробиоты распределены в толстой кишке неравномерно. Бифидобактерии колонизируют преимущественно слепую, восходящую и нисходящую ободочную кишку, лактобактерии — все отделы толстой кишки за исключением прямой. Кишечная палочка — все отделы толстой кишки, а условно-патогенные штаммы — нисходящую ободочную и сигмовидную кишку: стрептококки обнаружены во всех отделах толстой кишки, но их особенно много в поперечной ободочной и прямой кишке [19].

Одно время предполагалось, что количество микроорганизмов, населяющих ЖКТ человека, примерно в 10 раз превышает число собственно человеческих клеток [20], однако недавно было установлено, что соотношение человеческих и бактериальных клеток на самом деле ближе к 1:1 [10].

Взаимодействие человека и населяющих его микроорганизмов является настолько тесным, что их сообщество было предложено рассматривать как «суперорганизм» [21], т.е. как гибрид человека и микробов [22].

Микробиота обеспечивает трофику кишечного эпителия и барьерную функцию по защите кишечника от колонизации оппортунистическими и патогенными микроорганизмами [23—25] и обмену веществ, синтез вита-

минов, метаболизм пищевых компонентов, холестерина, желчных кислот, регулирует моторику кишечника и содействует формированию иммунитета [17, 18, 26].

Микробиота и диета

Видовой состав микрофлоры меняется с течением жизни человека. На него влияют такие факторы, как диета, окружающая среда, режим сна и бодрствования, активный (или малоактивный) образ жизни. Многочисленные исследования доказывают, что диета оказывает существенное влияние на кишечную микробиоту. Так, подвздошная микробиота обусловлена способностью микробных членов метаболизировать простые сахара, что отражает адаптацию микробиоты к доступности питательных веществ в тонком кишечнике [27]. Формирование микробиоты толстой кишки во многом зависит от наличия доступных для микробиоты углеводов, которые встречаются в клетчатке. Экстремальные «животные» или «растительные» диеты сопровождаются широким спектром изменений микробиоты кишечника. Фукозилированные олигосахариды, присутствующие в грудном молоке, могут быть использованы *Bifidobacterium longum* и несколькими видами *Bacteroides*, позволяя им вытеснять другие бактерии, такие как *E. coli* и *Clostridium perfringens*. При искусственном вскармливании у младенцев снижается содержание *Bifidobacterium* spp. в микробиоте, в то время как при грудном вскармливании их концентрация, как правило, высокая. Микробиота голодающих младенцев является незрелой, дисбиотической и содержит большее количество энтеропатогенов, таких как *Enterobacteriaceae*. Младенцы из сельскохозяйственных регионов Африки, получающие в изобилии крахмал, волокнистые и растительные полисахариды, имеют микробиоту, в которой преобладают актинобактерии (10,1%) и бактериотеты (57,7%) [28].

Напротив, у детей из Европы, чья диета богата сахаром, крахмалом и животным белком, численность этих групп снижается до 6,7 и 22,4%. Не так давно в экспериментах на гнотобиологических мышах было показано, что некоторые виды микроорганизмов могут быть использованы для восстановления нарушений роста истощенных детей [29].

Эпидемический рост аллергических заболеваний за последние десятилетия совпал с прогрессивной вестернизацией и урбанизацией (улучшение гигиенических условий, маленькие семьи, диетические изменения и чрезмерное использование антибиотиков). В определенный момент возникла гипотеза, предполагающая, что микробные воздействия в детстве имеют решающее значение для нормального иммунного развития. Эта гипотеза была позже названа «гипотезой кишечной микробной депривации», которая подразумевает, что наблюдаемые изменения в ранние периоды разви-

тия кишечника в течение последних десятилетий в западных странах привели к неспособности организма поддерживать необходимый уровень иммунологической толерантности. Появляются новые свидетельства того, что состав микробиоты у детей в критические периоды развития может влиять на риск развития болезни со стороны окружающей среды, включая аллергические заболевания. Исследования показали, что дети, рожденные путем кесарева сечения, подвержены большему риску развития астмы и атопии, главным образом потому, что в составе их микробиоты кишечника имеет место более низкое содержание *Bacteroidetes* и низкое их видовое разнообразие. Следовательно, отсутствие разнообразия микробиоты в целом предшествует развитию аллергических проявлений [30].

Гендерные различия микробиоты

Стабильность и изменчивость микробиоты мочевыводящих и половых путей требуют дальнейшего изучения. Хорошо известно, что микробиоты влагалища и кишечника способны быстро изменять количественный и качественный состав под влиянием внешних факторов и/или изменения свойств организма хозяина. Подобные исследования еще предстоит выполнить в отношении микробиоты уринарного тракта. И основной вопрос, который предстоит выявить исследователям: сопровождаются ли изменения во влагалище и/или кишечнике, мочевыводящих путях изменениями микробиоты в моче.

Из влагалища женщин наиболее часто выделяли лактобациллы, стафилококки и энтеробактерии. Считается, что в норме *Lactobacillus* являются доминирующими бактериями микробиоты влагалища. Наличие штаммов *Enterobacteriaceae* и *Staphylococcus* снижает шансы наступления беременности как при ее физиологическом планировании, так и при проведении ЭКО. Есть предварительные данные о том, что меньшее разнообразие микробиоты влагалища сопряжено с большей вероятностью рождения живого ребенка [31].

Из матки здоровых женщин были выделены *Lactobacillus* и *Prevotella*. Хотя цервикальная слизь обладает свойствами барьера, доказано, что даже в норме ограниченный транспорт микроорганизмов через нее возможен. Проницаемость цервикальной слизи возрастает в условиях воспаления, в том числе при инфекциях, передающихся половым путем.

В настоящее время обсуждается, колонизируют или нет микроорганизмы фолликулы. Из фолликулов удалось высеять лактобациллы, энтеробактерии и стрептококки. Авторы, получившие данный результат, утверждают, что выделенные микроорганизмы являются представителями нормальной микробиоты влагалища и толстой кишки. Их оппоненты уверяют, что могли быть допущены методические ошибки, так как биоло-

гический материал мог быть контаминирован в процессе забора. В любом случае вопрос остается отрытым. Проводятся исследования фаллопиевых труб, фолликулярной жидкости.

Информация о составе уретральной флоры у мужчин крайне ограниченна. В основном высеваются *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Lactobacillus*. Ряд авторов полагают, что в отличие от женщин у мужчин нет преобладающего микроорганизма в микробиоте уретрального тракта. Есть сообщения о различиях в микробиологическом пассаже у обрезанных и необрезанных мужчин. Проводятся исследования спермы, которые показали изменчивость *Anaerococcus* у мужчин, страдающих заболеваниями репродуктивной системы. Показано, что содержание *Lactobacillus* коррелирует с числом жизнеспособных сперматозоидов [32].

Микробиота и липидный обмен

Микробиота человека складывается в зависимости от образа жизни, питания, физической актиности и гигиенических предпочтений. Доказано, что в регуляции липидного обмена существенное значение имеет поддержание качественного и количественного состава микрофлоры кишечника. Выявлено несколько механизмов влияния микробиоты на липидный обмен.

1. *Синтез проатерогенных метаболитов*. Такие продукты, как красное мясо, яичный желток, субпродукты, хорошо известны своим проатерогенным действием, однако механизм этого воздействия долгое время объяснялся лишь высоким содержанием холестерина. Работы последних лет раскрыли принципиально новый патогенетический механизм, ведущая роль в котором принадлежит кишечной микрофлоре. Оказывается, определенные виды микроорганизмов способны метаболизировать L-карнитин и его структурный аналог холин, который в большом количестве содержится в данных продуктах, до триметиламина (ТМА), который в печени преобразуется в триметиламин-N-оксид (ТМАО), обладающий прямым атерогенным действием.

Показана связь ТМАО с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, что позволяет рассматривать ТМАО как независимый фактор риска (ФР) развития ССЗ наряду с традиционными ФР. Показано, что сниженное потребление L-карнитина и холина с пищей замедляет размножение продуцирующих ТМА-бактерий, вплоть до полного исчезновения, при этом концентрация ТМАО в плазме крови остается на низком уровне даже после включения L-карнитина в пищевой рацион людей, длительное время соблюдавших строгую вегетарианскую диету.

2. Другим механизмом влияния кишечной микрофлоры на метаболизм липидов является *непосредственное участие в биотрансформации и энтерогепатической циркуляции желчных кислот (ЖК) и холестерина*.

Известно, что ЖК играют центральную роль в метаболизме липидов, непосредственно участвуя во всасывании пищевых жиров и выведении холестерина. Около 95% ЖК реабсорбируются в кишечнике и через портальную вену попадают обратно в печень (энтерогепатическая циркуляция). Если всасывание липидов происходит в первых 100 см тонкой кишки, то ЖК всасываются преимущественно в подвздошной кишке. Для этого они должны предварительно подвергнуться деконъюгации под действием кишечной микрофлоры. При синдроме избыточного бактериального роста (СИБР), когда увеличивается количество бактерий в проксимальных отделах тонкой кишки, происходит преждевременная деконъюгация ЖК, что, естественно, снижает их функциональную активность. Также показано взаимодействие ЖК с кишечной микрофлорой посредством сигнальных молекул.

Некоторые бифидо- и лактобактерии уменьшают всасывание холестерина, переводя его в нерастворимый копростанол.

3. Влияние на различные звенья липидного обмена посредством *синтеза сигнальных молекул короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК)*. Известно, что моносахариды ферментируются микрофлорой в различные КЦЖК, такие как ацетат, бутират и пропионат. КЦЖК транспортируются через эпителий слизистой оболочки при помощи специальных транспортеров и выступают в роли регуляторных молекул или субстратов, участвуя в регуляции энергетического обмена, иммунитета и артериального давления. Например, активация ацетатом и пропионатом GRP43 на адипоцитах приводит к ингибированию липолиза.

Toll-подобные рецепторы (TLRs) являются главными компонентами врожденной иммунной системы. У животных известно 12 членов семейства toll-подобных рецепторов, но изучено функционирование только первых 10. TLRs опосредуют распознавание патоген-ассоциированных молекулярных структур (PAMPs). Большая часть TLR экспрессируется в гемопоэтических клетках, включая клетки иммунной системы, эти рецепторы также были обнаружены в мембранах адипоцитов. Именно поэтому было выдвинуто предположение об их взаимосвязи с врожденным иммунным ответом и обменом веществ. Предполагается, что все подтипы этих рецепторов могут находиться в жировой ткани. Однако пока в адипоцитах человека изучено функционирование только TLR2, TLR4, TLR5, а их отсутствие играет важную роль в развитии ожирения. Известно, что насыщенные жирные кислоты ведут к активации TLR2, что также происходит под действием пептидогликана бактерий в кишечнике в условиях эндотоксемии. Отсутствие TLR2 приводит к снижению синтеза воспалительных медиаторов и инфильтрации белой жировой ткани макрофагами. Таким образом, снижение уровня TLR2 предотвращает развитие ожирения и воспаления. На схеме представлено участие микробиоты в развитии метаболического синдрома.

Микробиота и старение

Одним из первых изменения в составе кишечной микробиоты исследовал Dr. Mitsuoka: он наблюдал, что в пожилом возрасте снижается уровень бифидобактерий, клостридий, но уровень лактобацилл, колиформных бактерий и энтерококков увеличивается. С тех пор было проведено много исследований, определяющих особенности кишечной микрофлоры в пожилом возрасте. Результат зависит также от метода исследования. Как правило, снижение уровня определенных видов выявлено только в работах с использованием культуральных методов, что, возможно, связано с изменениями культуральных характеристик микроорганизмов. Hopkins и соавт. наблюдали, что уровень *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* был ниже в группе пожилых пациентов в сравнении с группой молодых обследуемых, в то время как уровень *Bacteroides*, *Enterococci*, *Enterobacteria* и *Clostridia* не различался в обеих группах. Наблюдался также высокий уровень *Ruminococcus* и более низкий *Eubacterium* и *Bacteroides*.

Mueller и соавт. (2006) исследовали микробиоту пожилого населения 4 стран: Франции, Италии, Германии, Швеции и обнаружили, что возрастные изменения состава микробиоты были различны в разных странах. Региональные изменения бифидобактерий и дрожжевых клеток наблюдали также у взрослого населения Финляндии. Возрастные изменения в составе кишечной микрофлоры включают увеличение числа факультативных анаэробов, изменения в доминировании видов, в то же время сохраняется стабильность в общем числе анаэробов. Одним из распространенных и значимых возрастных изменений является снижение численности бифидобактерий. В то время как в составе микробиоты взрослого организма содержится 4—5 видов рода *Bifidobacterium*, в пожилом возрасте встречается лишь 1 из доминирующих видов этого рода: *Bifidobacterium adolescentis* либо фенотипически близкие *Bifidobacterium angulatum* и *Bifidobacterium longum*. Снижение видового и количественного состава бифидобактерий у пожилых людей сопровождается ухудшением адгезии бифидобактерий и эпителия кишечника из-за изменения химического состава и структуры слизистой оболочки толстой кишки. В свою очередь такие изменения ведут к ограничению функциональности и иммунологической реактивности в кишечнике и повышенной восприимчивости к желудочно-кишечным инфекциям.

Многими авторами показано, что с возрастом изменяется разнообразие и таких видов, как *Bacteroides*, в то же время отмечается наличие *Bacteroides thetaiotaomicron* у всех исследуемых. Микроорганизмы рода *Bacteroides* для роста и жизнедеятельности могут использовать широкий спектр различных источников углерода и принимают активное участие в процессах переваривания большинства полисахаридов в толстом кишеч-

нике. Изменение их численности и разнообразия имеет значительные последствия для макроорганизма.

С возрастом увеличивается концентрация *Clostridium*, наиболее часто из них в пожилом возрасте встречается *C. difficile*, что, возможно связано и с госпитальным инфицированием. В микробиоте кишечника лиц пожилого возраста установлен рост протеолитических бактерий, таких как *Fusobacteria*, *Propionibacteria* и *Clostridia*, что приводит к развитию гнилостных процессов, особенно у пациентов после антибиотикотерапии, это подтверждается данными о повышении протеолитической активности. Род *Clostridium* включает гетерогенные группы микроорганизмов. Ljungberg и соавт. (1990) наблюдали значительное снижение количества бактерий *Clostridium* после введения ципрофлоксацина у пациентов как молодого, так и пожилого возраста. В отличие от других научных публикаций, авторы заявляют, что высокие показатели *Clostridium* в микробиоте кишечника лиц пожилого возраста сопровождаются увеличением видового разнообразия, при этом встречаются чаще виды *Clostridium bifermentans*, *Clostridium clostridioforme, Clostridium sordellii* и *Clostridium malenominatum*. В одном случае был обнаружен патогенный представитель *Clostridium difficile*, еще в одном — *Clostridium sporosphaeroides*. Антибиотик-ассоциированные диареи в большинстве являются клостридиальными.

2. Дисбиоз и возможности коррекции микробиоты с целью улучшения качества и продолжительности жизни и нормализации функций организма

Хотя микробиота кишечника относительно устойчива к изменениям, существует вероятность того, что эти механизмы будут нарушены в результате дисбиоза — изменения в качественном и/или количественном составе микробиоты кишечника с развитием микробиологического дисбаланса между представителями ее микробной флоры [33].

Ранее в отечественной научно-медицинской литературе для обозначения различных нарушений в микробиоценозе толстой кишки применялся термин «дисбактериоз», который впервые употребил A. Nissle еще в 1916 г.

Однако термин «дисбиоз» является более точным, так как состав кишечной микробиоты не ограничивается только бактериями, в нее также входят дрожжеподобные грибы, включая грибы рода *Candida*, и несколько видов энтеровирусов (ротавирус, астровирус и др.) [19].

Дисбиоз может развиваться под воздействием как эндогенных факторов, таких как генетическая предрасположенность, так и экзогенных воздействий, включая прием антибиотиков [34, 35], лекарственных препара-

тов [36], психологического и физического стресса [37, 38], радиации [39], патогенных микроорганизмов и изменения диеты.

Результаты некоторых исследований показывают, что критические состояния различного генеза часто сопровождаются потерей комменсальных микроорганизмов и разрастанием потенциально патогенных бактерий. Развивающийся в результате этого дисбиоз резко повышает риск госпитальных инфекций, сепсиса и полиорганной недостаточности [40].

Часто одного фактора бывает недостаточно для того, чтобы вызвать дисбиоз, поскольку микробиота кишечника обладает внутренней устойчивостью, способностью адаптироваться к снижению доступности питательных веществ и изменениям условий окружающей среды. Однако комбинированное воздействие нескольких факторов может привести к критическому изменению структуры кишечной микробиоты, что в конечном итоге может привести к клинически значимым последствиям.

Изменения в структуре микробиоты при дисбиозе могу проявляться уменьшением бактериального разнообразия, увеличением количества патогенных микроорганизмов и нарушением функциональных свойств микробиоты [41].

Наиболее частыми бактериологическими признаками дисбиоза кишечника являются отсутствие основных бактериальных симбионтов бифидобактерий и уменьшение количества молочнокислых палочек. Общее количество микроорганизмов при этом чаше увеличено за счет сопутствующей пролиферации кишечной палочки, энтерококков, клостридий или появления остаточной микрофлоры (стафилококки, дрожжеподобные грибы, протей).

Дисбиоз может выражаться появлением патологических признаков у отдельных бактериальных симбионтов. Обнаруживается гемолизирующая флора, кишечные палочки со слабовыраженными ферментативными свойствами, энтеропатогенные кишечные палочки и т.д.

При дисбиозе нарушается нормальное соотношение анаэробной и аэробной микрофлор. Это может выражаться в снижении содержания бифидобактерий и/или лактобактерий, нарастании количества кишечных палочек с измененными свойствами. Возможно снижение количества нормальных кишечных палочек, а также нарастание количества других условно-патогенных микроорганизмов.

Снижение числа анаэробных представителей облигатной микрофлоры, обладающих высокой антагонистической активностью, создает условия для развития условно-патогенных микроорганизмов: энтеробактерий, стафилококков и грибов рода *Candida*.

Выявление условно-патогенных энтеробактерий рода *Klebsiella*, *Enterobacter, Citrobacter, Proteus, Providencia*, а также стафилококков, дрожже-

подобных и плесневых грибов является свидетельством в пользу тяжелого дисбиоза и отражает глубокие сдвиги в кишечной микрофлоре [42].

Средствами коррекции кишечной микробиоты при дисбиозе являются:

— антибиотики;

— пробиотики — живые микроорганизмы, использование которых в необходимом количестве оказывает лечебно-профилактическое воздействие на организм человека [43];

— пребиотики — специальные ингредиенты немикробного состава, которые избирательно стимулируют рост и развитие нормальной микрофлоры кишечника (инулин, лактулоза);

— синбиотики — продукты, представляющие собой комбинацию пробиотиков и пребиотиков, которые оказывают взаимноусиливающее воздействие на функции желудочно-кишечного тракта и обмен веществ в организме человека [33];

— трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) — введение фекальной суспензии, полученной от здорового человека, в ЖКТ другого человека с целью восстановления стабильной кишечной микробиоты [44].

3. Доказательная база применения пробиотиков и трансплантации кала в практике гастроэнтеролога

Дисбиоз может приводить к развитию негативных последствий для процесса пищеварения, снижению детоксикационной функции печени и ассоциируется с рядом заболеваний [45, 46]. Дисбиоз кишечника может иметь вторичный характер, когда является сопутствующим синдромом при заболеваниях ЖКТ с очевидным этиологическим фактором или в результате функционально-анатомических нарушений после хирургических вмешательств. К таким заболеваниям и состояниям относятся хронический панкреатит, постхолецистэктомический синдром, дисахаридазная недостаточность, состояния после хирургического вмешательства на желудке (постгастрорезекционные синдромы), дивертикулярная болезнь, хронические гепатиты и циррозы печени, паразитарные инвазии, а также лекарственно индуцированные нарушения пищеварения, сопровождающиеся развитием синдрома мальабсорбции [42].

В то же время при ряде заболеваний ЖКТ, часто сопровождающихся дисбиозом, причинно-следственные связи остаются недостаточно ясными. Это относится к синдрому раздраженного кишечника, функциональной диспепсии, но более всего к воспалительным заболеваниям кишечника. В последние годы многие исследователи поднимают вопрос о том, является ли дисбиоз следствием воспаления или, напротив, воспаление возникает в результате дисбиоза [47, 48].

Лечение заболеваний, сопровождающихся дисбиозом, должно быть комплексным и включать в себя устранение причины заболевания, коррекцию питания, освобождение желудочно-кишечного тракта от патогенных возбудителей и их токсинов, а также восстановление состава и функциональной активности микробиоты. В восстановлении состава и функциональной активности микробиоты важную роль играют пробиотики.

3.1. Пробиотики

Интерес к применению пробиотиков имеет более чем вековую историю. В 1899 г. французский исследователь Анри Тиссье (Henry Tissier) впервые изолировал от новорожденного бифидобактерию, названную им *Bacillus bifidus communis*. Тиссье считал, что бифидобактерии могут вытеснять микроорганизмы, вызывающие диарею, и рекомендовал применение бифидобактерий у новорожденных с этим заболеванием [49].

Также в начале XX века положительный эффект для здоровья человека от приема простокваши с живыми лактобактериями был обнаружен И.И. Мечниковым. В 1917 г. во время вспышки дизентерии немецкий профессор Альфред Ниссле изолировал непатогенный штамм *Escherichia coli* из фекалий солдата, который не пострадал от этой болезни, после чего штамм кишечной палочки Nissle 1917 стал применяться при сальмонеллезе и дизентерии [50]. В 1930 г. японский ученый Минору Широта изолировал штамм *Shirota Lactobacillus casei* для лечения дизентерии [51]. Пробиотик с этим штаммом присутствует на рынке с 1935 г. Согласно определению, предложенному в 2001 г. Продовольственной и сельскохозяйственной Организацией Объединенных Наций и Всемирной организацией здравоохранения, пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватном количестве оказывают положительное влияние на здоровье хозяина.

Пробиотики могут входить в состав различных пищевых продуктов, лекарственных препаратов и пищевых добавок. В качестве пробиотиков чаще всего используются виды *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, а также дрожжи *Saccharomyces boulardii* и некоторые виды *E. coli* и *Bacillus*. Недавно в Европейском союзе было одобрено применение штамма *Clostridium butyricum*. Также в состав пробиотиков могут входить живые культуры *Streptococcus thermophilus, Saccharomyces cerevisiae, Enterococcus faecium* и др.

Влияние пробиотиков на микробиоту кишечника заключается в стимуляции роста полезных анаэробных бактерий и подавлении патогенных и условно-патогенных микрорганизмов за счет продукции антибактериальных компонентов, конкуренции за источники питания и рецепторы адгезии.

Пробиотики оптимизируют кишечную экосистему, воздействуя на иммунные механизмы слизистой оболочки кишечника, в том числе по-

средством стимулирования синтеза цитокинов, секреции IgA, фагоцитоза и производства веществ, оказывающих ингибирующее влияние на все факторы бактериальной агрессии. Эти механизмы способствуют подавлению воспаления и улучшению иммунного ответа. Пробиотики также оказывают трофическое воздействие на слизистую оболочку кишечника путем стимулирования пролиферации нормального эпителия, который поддерживает слизистый барьер кишечника. Основные механизмы взаимодействия пробиотиков и организма человека представлены в **табл. 1**.

Бактерии, входящие в состав пробиотиков, должны обладать устойчивостью к низкому pH желудочного сока и желчным кислотам; сохранять жизнеспособность при прохождении через желудочно-кишечный тракт; обладать адгезивностью к кишечному эпителию; быстро размножаться и колонизировать кишечник; обладать способностью к оптимальному росту в кишечнике и самоэлиминации; иметь естественное происхождение и быть безопасными при применении у человека; обладать антагонизмом к условно-патогенной и патогенной микрофлоре; оказывать клинически подтвержденный положительный эффект на здоровье человека; оставаться стабильными при хранении [53].

В клинической практике пробиотики нашли широкое применение для профилактики и лечения ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта, преимущественно ассоциированных с инфекцией, а также патологических процессов, в патогенезе которых важная роль принадлежит иммунологическим расстройствам.

Таблица 1. **Механизмы взаимодействия пробиотиков и организма человека (F. Guarner, M. Sanders, 2017) [30]**

Иммунологические эффекты
Активация локальных макрофагов и стимуляция продукции IgA как локально, так и системно
Модулирование цитокинового ответа
Индукция толерантности к пищевым антигенам
Неиммунологические эффекты
Участие в переваривании пищи и конкуренция за питательные вещества с патогенными бактериями
Изменение местного уровня кислотности (pH) с созданием неблагоприятной среды для патогенных микроорганизмов
Продукция бактериоцинов для подавления роста патогенных бактерий
Удаление супероксидных радикалов
Стимуляция продукции эпителиальных муцинов
Повышение функции кишечного барьера
Конкуренция с патогенными микробами за рецепторы адгезии
Модификикация токсинов, продуцируемых патогенными микроорганизмами

Номенклатура пробиотических штаммов

Каждый пробиотический штамм обозначается по роду, виду, подвиду (если имеется) и буквенно-цифровому обозначению, которое идентифицирует каждый конкретный штамм. В научном сообществе существует согласованная номенклатура для микроорганизмов — например *Lactobacillus casei* DN-114 001 или *Lactobacillus rhamnosus* GG. Согласно руководящим принципам ВОЗ, производители пробиотиков должны регистрировать свои штаммы в международном депозитарии микроорганизмов, который присваивает им дополнительные обозначения. Бактерии, входящие в состав пробиотиков, необходимо идентифицировать валидизированными методами, а их пробиотические свойства и безопасность должны быть доказаны экспериментами на лабораторных животных и подтверждены клиническими испытаниями. В **табл. 2** приведено несколько примеров коммерческих штаммов и присвоенных им названий.

Использование точных названий пробиотических штаммов имеет большое значение при проведении научных исследований их эффективности и представлении их результатов, так как позволяет связать выявляемые в исследовании преимущества с конкретными штаммами или комбинациями штаммов пробиотиков в эффективной дозе.

Результаты исследований по специфическим штаммам не могут использоваться как доказательство эффективности других штаммов, так же как исследования, показавшие эффективность определенного штамма в определенной дозе, не могут служить доказательством его эффективности в меньшей дозе.

Однако в настоящее время признается, что некоторые штаммы и виды пробиотических микроорганизмов имеют одни и те же механизмы пробиотической активности. В связи с этим считается допустимым включать в систематические обзоры и метаанализы исследования, в которых изучались разные пробиотические штаммы, имеющие общий механизм действия.

Таблица 2. **Номенклатура пробиотических микроорганизмов (F. Guarner, 2017) [30]**

Род	Вид	Подвид	Обозначение штамма	Обозначение в международном депозитарии штаммов	Краткое название штамма	Название продукта
Lactobacillus	*Rhamnosus*	Нет	GG	ATTC 53103	LGG	Culturelle
Bifidobacterium	*Animalis*	*Lactis*	DN-173 010	CNCM 1-2494	*Bifidus regularis*	Йогурт Activia
Bifidobacterium	*Longum*	*Longum*	35624	NCIMB 41003	*Bifantis*	Align

Доказательная база применения пробиотиков в гастроэнтерологии

Доказательная база применения пробиотиков в гастроэнтерологии периодически анализируется, обобщается и представляется в виде практических рекомендаций Всемирной гастроэнтерологической организации (ВГО) **(табл. 3)**. В феврале 2017 г. ВГО опубликовала обновленные практические рекомендации по пробиотиками и пребиотикам [30], которые были дополнены на основании результатов клинических исследований, опубликованных со времени издания предыдущей версии рекомендаций в 2011 г. Ниже приводятся краткие сведения о клиническом применении различных пробиотиков в гастроэнтерологии.

Конкретные рекомендации по применению пробиотиков представлены в Приложении. В нем приводится ряд заболеваний ЖКТ, по которым имеются данные по крайней мере одного хорошо спланированного РКИ, подтверждающие эффективность конкретного пробиотического штамма.

В Приложении указаны показания, название пробиотиков, рекомендуемая доза, уровень доказательности и приведены ссылки на источники литературы. В приложении представлены дозы, которые использовались в соответствующих РКИ. Уровни доказательности указаны в соответствии с рекомендациями Оксфордского центра доказательной медицины (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine).

Таблица 3. **Градация уровней доказательности эффективности лечения (F. Guarner, 2017; http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english) [30]**

Уровень доказательности	Тип исследования
1	Систематический обзор РКИ или РКИ по схеме «n-of-1»*
2	РКИ или обсервационное исследование с выраженным положительным результатом
3	Нерандомизированное контролируемое когортное или катамнестическое исследование (изучение отдаленных результатов)
4	Серии случаев, исследования случай—контроль или исследования с историческим контролем
5	Обоснование механизмом действия

Примечание. * — РКИ по схеме «n-of-1» — РКИ с поочередным включением одних и тех же больных в группу контроля и группу вмешательства.

Применение пробиотиков в гастроэнтерологии

Лечение и профилактика острой диареи

Тяжелая диарея приводит к обезвоживанию организма и может представлять угрозу для жизни, особенно у детей раннего возраста и людей, страдающих от недостаточности питания или имеющих ослабленный иммунитет. Тем не менее пероральная регидратация не уменьшает частоту дефекаций и не сокращает продолжительность диареи [54]. Поэтому помимо оральной или внутривенной регидратации применяются различные методы лечения, в том числе пробиотики [55, 56].

Несколько опубликованных систематических обзоров и метаанализов РКИ убедительно продемонстрировали, что применение некоторых пробиотических штаммов при острой инфекционной диарее у детей облегчает тяжесть ее течения, сокращает продолжительность в среднем на 1 день и снижает частоту дефекаций на 2-й день после начала лечения. В то же время на данный момент отсутствуют убедительные доказательства эффективности пробиотиков при острой инфекционной диарее у взрослых.

Профилактика острой диареи

Имеются доказательства эффективности некоторых пробиотических штаммов при их использовании для профилактики острой диареи как у взрослых, так и у детей. В частности, в одном из метаанализов было показано, что у детей прием пробиотиков приводил к снижению риска диареи на 57%, а у взрослых — на 26% [57].

Антибиотик-ассоциированная диарея

В настоящее время имеются убедительные доказательства эффективности пробиотиков в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи как у взрослых, так и у детей [77].

Профилактика диареи, вызываемой инфекцией *Clostridium difficile*

Инфекция *Clostridium difficile* (CD-инфекция, CD-ассоциированная диарея) является наиболее распространенной причиной диареи, связанной с применением антибиотиков.

Результаты ряда исследований, в том числе систематического обзора с метаанализом РКИ, опубликованного в 2017 г. [58], показали, что пробиотики эффективны в профилактике CD-ассоциированной диареи как у взрослых, так и у детей.

Профилактика диареи при лучевой терапии

Радиационные поражения кишечника, возникающие в результате лучевой терапии по поводу злокачественных новообразований органов брюшной полости и забрюшинного пространства, часто приводят к атрофии слизистой оболочки кишечника, вызывая нарушение процессов всасывания и способствуя появлению диареи. Микробиота играет важную роль в защите и восстановлении нарушенных функций кишечника. В метаанализе 2013 г. сделан вывод о том, что пробиотики могут быть полезны в профилактике и, возможно, лечении диареи, вызванной лучевой терапией [59].

Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori*

В пятом Маастрихтско-Флорентийском консенсусе (2016) по лечению инфекции *H. pylori* был сделан вывод о том, что пробиотики и пребиотики перспективны в снижении побочных эффектов лечения *H. pylori*. Однако качество доказательств и сила рекомендаций были низкими. Результаты метаанализа РКИ, опубликованного в 2014 г. [60], указывают на то, что добавление пробиотиков к эрадикационной антихеликобактерной терапии может приводить к увеличению частоты успешной эрадикации и повышает эффективность лечения пациентов после неудачной попытки эрадикации. Нет никаких доказательств того, что монотерапия пробиотиками без антибактериальной терапии может быть эффективной в лечении инфекции *H. pylori*.

Лечение и профилактика печеночной энцефалопатии

Печеночная энцефалопатия является распространенным осложнением хронических заболеваний печени. Основными лекарственными средствами для лечения печеночной энцефалопатии являются неабсорбируемые дисахариды (лактулоза), антибиотики (рифаксимин). Применение смеси пробиотических штаммов (см. Приложение) приводит к разрешению минимальной печеночной энцефалопатии.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)

Язвенный колит

Результаты недавно опубликованного систематического обзора и метаанализа РКИ продемонстрировали, что пробиотики способствуют индуцированию ремиссии при активном язвенном колите и могут быть столь же эффективными, как препараты 5-АСК в предотвращении рецидива язвенного колита, находящегося в стадии ремиссии.

Болезнь Крона

Существующие доказательства свидетельствуют об отсутствии преимуществ пробиотиков перед плацебо как при лечении активной болезни Крона, так и в предотвращении ее рецидивов, в том числе после хирургического лечения.

Синдром раздраженного кишечника (СРК)

В целом данные исследований позволяют предположить, что некоторые пробиотики уменьшают метеоризм, облегчают боли в животе и улучшают общее самочувствие и качество жизни больных с СРК.

Кишечные колики у новорожденных

Кишечные колики функционального характера являются частой проблемой у детей первых месяцев жизни. Применение некоторых пробиотических штаммов приводит к сокращению длительности плача из-за колик у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании. Сравнения применения пробиотиков с примением симетикона в рамках РКИ нами не обнаружено.

Мальабсорбция лактозы

Streptococcus thermophilus и *Lactobacillus delbrueckii* (подвид *bulgaricus*) улучшают перевариваемость лактозы и облегчают симптомы, связанные с ее непереносимостью. Эти данные были подтверждены во многих РКИ, в которых у этой категории пациентов изучалась эффективность йогуртов с живыми культурами.

Некротический энтероколит

В ряде РКИ было показано, что применение пробиотиков снижает риск развития некротического энтероколита у недоношенных новорожденных. Метаанализ РКИ также показал снижение риска смерти в группах, получавших пробиотики. Число недоношенных новорожденных, которых необходимо лечить пробиотиками для предотвращения одной смерти от всех причин, составляет 20.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)

В нескольких РКИ было показано положительное влияние пробиотиков на различные параметры функции печени и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с НАЖБП. В частности, отмечено

улучшение показателей углеводного обмена, таких как глюкоза крови, инсулин, индекс инсулинорезистентности (HOMA), а также снижение уровней холестерина крови, фактора некроза опухоли (TNF-α) и печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (γ-ГТП). Для подтверждения долгосрочных преимуществ пробиотиков у больных с НАЖБП необходимы дальнейшие исследования.

Профилактика системных инфекций

В настоящее время недостаточно доказательств эффективности пробиотиков как средств профилактики сепсиса и полиорганной недостаточности при критических состояниях у взрослых пациентов в реанимационных отделениях. В то же время, независимо от причинно-следственных отношений, восстановление состава и функциональной активности кишечной микробиоты является важной клинической задачей в лечении этих заболеваний.

3.2. Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ)

Применение фекалий в лечебных целях имеет давнюю историю. По сообщениям китайских исследователей [61], применение фекалий для лечения пищевых отравлений и тяжелой диареи практиковалось известным китайским врачом Ге Хонгом еще более 1500 лет назад. Позднее китайский врач и фармаколог XVI века Ли Шичжэнь применял различные препараты из фекалий для лечения диареи, запоров, болей в животе и рвоты. В XVII веке о применении фекальной трансплантации для лечения животных сообщал итальянский анатомом F. Acquapendente [62]. Потребление верблюжьих фекалий для лечения дизентерии было описано как немецкими солдатами во время Первой мировой войны, так и бедуинами [63].

В научной медицине первое сообщение о ТФМ появилось только в 1958 г., когда американский хирург B. Eiseman и соавт. описали успешное применение фекальных клизм в лечении у 4 пациентов с тяжелым псевдомембранозным колитом [64]. Логическим обоснованием применения ТФМ было то, что большинство случаев псевдомембранозного колита развивались после лечения пероральными антибиотиками широкого спектра действия, что могло привести к избыточному росту в кишечнике устойчивых к антибиотикам патогенных бактерий.

К концу XX века были опубликованы исследования о применении ТФМ при целом ряде патологических состояний.

ТФМ при некоторых заболеваниях

Большинство опубликованных к настоящему времени сообщений о применении ТФМ являются описаниями серий случаев и относятся к лечению инфекции *Clostridium difficile* (клостридиальная инфекция), воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Инфекция *Clostridium difficile*

Инфекция *C. difficile* является наиболее распространенной инфекцией, связанной с оказанием медицинской помощи, так как обычно возникает на фоне применения антибиотиков из-за подавления ими кишечной микробиоты, приводя к развитию псевдомембранозного колита. В последние годы клостридиальная инфекция становится все более распространенной и все чаще приводит к серьезным последствиям. В США в 2011 г. было зарегистрировано почти 500 000 случаев клостридиальной инфекции и примерно 29 000 смертей. С появлением в начале 2000-х годов гипервирулентных штаммов клостридиальной инфекции она становится менее восприимчивой к стандартной терапии. Особенно опасна многократно рецидивирующая клостридиальная инфекция, развивающаяся примерно у 25% пациентов [65]. В этих обстоятельствах ТФМ все чаще используется для лечения многократно рецидивирующей клостридиальной инфекции.

В 2011 г. был опубликован систематический обзор E. Gough и соавт., который включал 317 пациентов, получивших ТФМ по поводу рецидивирующей клостридиальной инфекции [66]. У 92% пациентов произошло полное выздоровление (у 89% после однократной ТФМ и у 5% после повторной), а у 4% — после ТФМ развился рецидив. В течение периода наблюдения зарегистрировано 13 (4%) летальных случаев, 3 (1%) из которых произошли по причине прогрессирующей тяжелой клостридиальной инфекции. Ни одно из исследований, включенных в этот систематический обзор, не являлось рандомизированным.

Результаты первого РКИ эффективности ТФМ для лечения рецидивирующей клостридиальной инфекции были опубликованы E. van Nood и соавт. в 2013 г. [67]. В него включались пациенты с одним рецидивом клостридиальной инфекции, у которых сравнивалась эффективность трех видов терапии: ТФМ после лечения ванкомицином; стандартная терапия ванкомицином и комбинация ТФМ и ванкомицина. РКИ было методологически несовершенным, процедура «ослепления» не проводилась.

Излечение после ТФМ было достигнуто у 81% пациентов по сравнению с 31% ($p<0,001$) — после применения только ванкомицина и 23%

(p<0,001) — после лечения ванкомицином с промыванием кишечника. РКИ было досрочно прекращено после включения в него 43 из запланированных 120 пациентов, так как почти у всех пациентов в двух контрольных группах произошел рецидив.

В 2016 г. было опубликовано первое РКИ с двойным слепым контролем, в котором изучалась эффективность ТФМ у пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией [68]. В нем 46 пациентов, перенесших 3 рецидива клостридиальной инфекции и более и получивших полный курс ванкомицина по поводу последнего рецидива, были рандомизированы в группы донорской и аутологичной ТФМ (реинфузии собственных фекалий больных), которая выполнялась посредством колоноскопии.

В группе донорской ТФМ полное излечение достигнуто у 20 (90,9%) из 22 пациентов по сравнению с 15 (62,5%) из 24 в группе аутологичной ТФМ (p=0,042). Всем 9 пациентам, у которых после аутологичной ТФМ развился рецидив клостридиальной инфекции, была проведена донорская ТФМ, приведшая к выздоровлению во всех 9 случаях. Не было никаких осложнений и неблагоприятных побочных эффектов, связанных с ТФМ. Анализ микробиоты показал, что после донорской ТФМ разнообразие и состав микрофлоры кишечника полностью восстанавливались и соответствовали микробиоте здоровых доноров. В этом РКИ неожиданной оказалась эффективность аутологичной ТФМ, хотя она и была меньшей, чем донорская. Интересно также то, что у 2 пациентов с рецидивами клостридиальной инфекции после донорской ТФМ объем трансплантата составил 20 и 60 г, в то время как у пациентов с успешной донорской ТФМ он был от 10 до 20 г.

Воспалительные заболевания кишечника

Первое сообщение о применении ТФМ при воспалительных заболеваниях кишечника появилось в конце 80-х годов [69]. В исследование были включены 55 пациентов с язвенным колитом (ЯК), болезнью Крона (БК) и СРК, у которых ТФМ проводилась с помощью ретенционных клизм, в результате чего у 20 из 55 пациентов после однократной ТФМ было достигнуто излечение, а у 9 — значительное симптоматическое улучшение. Методологический уровень исследования был очень низким.

В 2017 г. было опубликовано два систематических обзора с метаанализом, в одном из которых были представлены результаты отдельных исследований эффективности ТФМ при ВЗК, а в другом — при активном ЯК.

В первый из них [70] было включено 53 исследования (41 — ЯК, 11 — БК и 4 — поушит (ревервуит)). В целом клинической ремиссии достигли 36% (201 из 555) пациентов с ЯК, 50,5% (42 из 83) — с БК и 21,5% (5 из 23) — с поушитом. В когортных исследованиях совокупная доля пациентов,

достигших клинической ремиссии, составила 33% (95% ДИ [23%; 43%]) для ЯК и 52% (95% ДИ [31%; 72%]) для БК). В четырех вошедших в обзор РКИ была установлена высокая эффективность ТФМ в достижении ремиссии при активном ЯК (отношение шансов [ОШ] 2,89; 95% ДИ [1,36; 6,13], p=0,006). По результатам анализа можно предположить, что более стойкую ремиссию ЯК можно достичь при увеличении числа процедур ТФМ и введении трансплантата в более низкие отделы ЖКТ. Анализ микробиоты проводился в 24 исследованиях, во многих из которых после ТФМ выявлено увеличение разнообразия кишечной микробиоты и изменение ее структуры у реципиентов на сходную с таковой у доноров.

В обзор эффективности ТФМ при ЯК [71] было включено 14 когортных исследований и четыре РКИ, опубликованных до февраля 2017 г. По результатам метаанализа, в который включались только РКИ, клиническая ремиссия была достигнута у 39 (28%) из 140 пациентов в группах донорской ТФМ по сравнению с 13 (9%) из 137 пациентов в группах плацебо. Отношение шансов (ОШ) составило 3,67; 95% ДИ [1,82; 7,39], p<0,01. Клинический ответ был достигнут у 69 (49%) из 140 пациентов в группах донорской ТФМ по сравнению с 38 (28%) из 137 пациентов в группах плацебо (ОШ 2,48; 95% ДИ [1,18; 5,21], p=0,02). В когортных исследованиях 39 (24%) из 168 пациентов (95% ДИ [11%; 40%]) достигли клинической ремиссии. Авторы исследования пришли к выводу, что ТФМ эффективна в лечении активного язвенного колита, но необходимы дальнейшие исследования для уточнения оптимального числа процедур ТФМ, дозы трансплантата и методов подготовки пациентов.

Синдром раздраженного кишечника (СРК)

Применение ТФМ при синдроме раздраженного кишечника изучено в значительно меньшей степени, чем при клостридиальной инфекции и ВЗК. В 2017 г. S. Halkjær и соавт. [72] попытались обобщить в систематическом обзоре весь накопленный в мировой литературе опыт использования ТФМ для лечения СРК.

В результате систематического поиска источников, размещенных в EMBASE, Cochrane Library и PubMed по март 2017 г., они получили в общей сложности 6 тезисов докладов, одно клиническое наблюдение, одно письмо редактору и один клинический обзор [62]. В конечном счете авторам удалось оценить применение ТФМ для лечения СРК у 48 пациентов, из которых в 58% случаев ТФМ была сочтена как эффективная. Разумеется, такие данные о результатах применения ТФМ при СРК слишком ограниченны, чтобы делать какие-либо выводы об ее эффективности при этой патологии.

4. Приложение. Основанные на доказательствах показания для применения пробиотиков в гастроэнтерологии

Заболевание	Пробиотический штамм	Рекомендуемая доза	Уровень доказательности	Ссылка	Комментарий
Диарея у взрослых	*Lactobacillus paracasei* B 21060 *или L. rhamnosus GG*	10^9 КОЕ, 2 раза в день	3	E. Grossi, R. Buresta, R. Abbiati, R. Cerutti, Pro-DIA study group. J Clin Gastroenterol. 2010 [73]	—
	Saccharomyces boulardii CNCM 1-745, штамм *S. cerevisiae*	10^9 КОЕ/кап 250 мг 2 раза в день	2	S. Allen, E. Martinez, G. Gregorio, L. Dans. Cochrane Database Syst Rev. 2010 [74]. W. Hochter, G. Hagenhoff. Munch Med Wochenschr. 1990 [75]	—
Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД)	Йогурт с *Lactobacillus casei* DN114, *L. bulgaricus*, и *Streptococcus thermophilus*	$>10^{10}$ КОЕ ежедневно	1	S. Hempel, S. Newberry, A. Maher, Z. Wang, J. Miles, R. Shanman и соавт. JAMA. 2012 [76]	Профилактика ААД у амбулаторных и стационарных больных
	Lactobacillus acidophilus CL1285 и L. casei (Bio-K+ CL1285)	$>10^{10}$ КОЕ ежедневно	1	S. Hempel, S. Newberry, A. Maher, Z. Wang, J. Miles, R. Shanman и соавт. JAMA. 2012	
	Lactobacillus rhamnosus GG	10^{10} КОЕ/кап 2 раза в день	1	S. Hempel, S. Newberry, A. Maher, Z. Wang, J. Miles, R. Shanman и соавт. JAMA. 2012	
	Saccharomyces boulardii CNCM I-745	10^9 КОЕ/кап 250 мг 2 раза в день	1	S. Hempel, S. Newberry, A. Maher, Z. Wang, J. Miles, R. Shanman и соавт. JAMA. 2012	
	Lactobacillus reuteri DSM 17938	1×10^8 КОЕ 2 раза в день	3	L. Cimperman, G. Bayless, K. Best, A. Diligente, B. Mordarski, M. Oster и соавт. J Clin Gastroenterol. 2011 [78]	Профилактика ААД у стационарных больных
	Lactobacillus acidophilus NCFM, *L. paracasei* Lpc-37, *Bifidobacterium lactis* Bi-07, *B. lactis* BI-04	1×70^{10} КОЕ	2	A. Ouwehand, C. DongLian, X. Weijian, M. Stewart, J. Ni, T. Stewart и соавт. Vaccine. 2014 [79]	

Продолжение таблицы на след. стр.

Заболевание	Пробиотический штамм	Рекомендуемая доза	Уровень доказательности	Ссылка	Комментарий
	Bifidobacterium bifidum W23, B. lactis W18, B. longum W51, Enterococcus faecium W54, Lactobacillus acidophilus W37 u W55, L paracasei W72, L. plantarum W62, L. rhamnosus W71, u L. salivarius W24	10^9 КОЕ/г (5 г 2 раза в день)	2	C. Koning, D. Jonkers, E. Stobberingh, L. Mulder, F. Rombouts, R. Stockbrugger. Am J Gastroenterol. 2008 [80]	
Профилактика *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи/профилактика рецидива)	*Lactobacillus acidophilus* CL1285 и *L. casei LBC80R*	5×10^{10} КОЕ ежедневно и 4—10×10^{10} КОЕ ежедневно	2	S. Johnson, P.-J. Maziade, L. McFarland, W. Trick, C. Donskey, B. Currie и соавт. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. 2012 [81]	
	Йогурт с *Lactobacillus casei* DN114 и *L. bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus*	10^7—10^8 КОЕ 2 раз в день	2	J. Goldenberg, S. Ma, J. Saxton, M. Martzen, P. Vandvik, K. Thorlund и соавт. Cochrane Database Syst Rev. 2013	—
	Saccharomyces boulardii CNCM 1-745	10^9 КОЕ/кап 250 мг 2 раза в день	3	J. Goldenberg, S. Ma, J. Saxton, M. Martzen, P. Vandvik, K. Thorlund и соавт. Cochrane Database Syst Rev. 2013 [82]	—
	Lactobacillus rhamnosus HN001 + *L acidophilus* NCFM	10^9 КОЕ 1 раз в день	3	S. Lahtinen, S. Forssten, J. Aakko, L. Granlund, N. Rautonen, S. Salminen и соавт. Age Dordr Neth. 2012 [83]	Снижение количества *Clostridium difficile* у пожилых больных без диареи

Продолжение таблицы на след. стр.

Заболевание	Пробиотический штамм	Рекомендуемая доза	Уровень доказательности	Ссылка	Комментарий
	Lactobacillus acidophilus + *Bifidobacterium bifidum* (штамм *Cultech)*	2×10^{10} КОЕ, 1 раз в день	3	S. Plummer, M. Weaver, J. Harris, P. Dee, J. Hunter. nt. MicrobiolOff JSpan Soc Microbiol. 2004 [84]	—
Инфекция *Helicobacter pylori* (HP)					
Дополнительное лечение при эрадикации HP	*Lactobacillus rhamnosus GG*	6×10^{9} 2 раза в день	2	S. Plummer, M. Weaver, J. Harris, P. Dee, J. Hunter. Int. MicrobiolOff J Span Soc Microbiol. 2004 [84]	Уменьшение побочных эффектов терапии первой линии
	Bifidobacterium animalis subsp. *lactis* (DSM15954), *Lactobacillus rhamnosus* GG	10^{8}—10^{10} живых бактерий 2 раза в день	2	G. Hauser, N. Salkic, K. Vukelic, A. JajacKnez, D. Stimac. Medicine (Baltimore). 2015 [85]	Уменьшение побочных эффектов терапии
	Lactobacillus reuteri DSM 17938	1×10^{8}, КОЕ 3 раза в день	2	V. Ojetti, G. Bruno, M. Ainora, G. Gigante, G. Rizzo, D. Roccarina и соавт. Gastroenterol Res Pract. 2012 [86]	Уменьшение побочных эффектов левофлоксацина в терапии второй линии
	Смесь *Lactobacillus acidophilus* и *L. bulgaricus* и *Bifidobacterium bifidum* и *Streptococcus thermophilus* и галактоолигосахаридов	$5\times10^{8} + 1\times10^{9}$ живых клеток 2 раза в день	2	M. Manfredi, B. Bizzarri, R. Sacchero, S. Maccari, L. Calabrese, F. Fabbian и соавт. Helicobacter. 2012 [87]	Улучшает соблюдение режима лечения при последовательной терапии

Продолжение таблицы на след. стр.

Заболевание	Пробиотический штамм	Рекомендуемая доза	Уровень доказательности	Ссылка	Комментарий
	Lactobacillus acidophilus, *Streptococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*	5×10^6, $2{,}5\times10^6$, 5×10^3	3	Y.-Q. Du, T. Su, J.-G. Fan, Y.-X. Lu, P. Zheng, X.-H. Li и соавт. World J Gastroenterol. 2012 [88]	Повышает частоту успешной эрадикации при терапии первой линии
	Saccharomyces boulardii CNCM 1-745	10^9 КОЕ/кап 250 мг, 2 раза в день	2	G. Hauser, N. Salkic, K. Vukelic, A. JajacKnez, D. Stimac. Medicine (Baltimore). 2015 [85]	Уменьшение побочных эффектов терапии
	Кефир	250 мл 2 раза в день	3	O. Bekar, Y. Yilmaz, M. Gulten. J Med Food. 2011 [89]	
	Bacillus clausii (штаммы *Enterogermina*)	2×10^9 споры, 3 раза в день	2	J. Tong, Z. Ran, J. Shen, C. Zhang, S. Xiao. Aliment Pharmacol Ther. 2007 [90]	
	Lactobacillus reuteri DSM 17938 и *L. reuteri* ATCC 6475	1×10^8 КОЕ каждого штамма 2 раза в день	2	R. Francavilla, L. Polimeno, A. Demichina, G. Maurogiovanni, B. Principi, G. Scaccianoce и соавт. J Clin Gastroenterol. 2014 [91] M. Emara, S. Mohamed, H. Abdel-Aziz. Ther Adv Gastroenterol. 2014 [92]	—
Болезни печени					
Печеночная энцефалопатия (ПЭ)	Смесь, содержащая штаммы *Lactobacillus plantarum, Lactobacillus casei, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium breve и Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilius*	1×10^8 КОЕ 3 раза в день	2	M. Lunia, B. Sharma, P. Sharma, S. Sachdeva, S. Srivastava. Clin Gastroenterol Hepatol off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. 2014 [93]	Первичная профилактика ПЭ

Продолжение таблицы на след. стр.

Заболевание	Пробиотический штамм	Рекомендуемая доза	Уровень доказательности	Ссылка	Комментарий
	Смесь, содержащая штаммы *Lactobacillus plantarum, Lactobacillus casei, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium breve* и *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilius*	1×10^8 КОЕ 3 раза в день	2	A. Agrawal, B. Sharma, P. Sharma, S. Sarin. Am J Gastroenterol. 2012 [94]. L.-N. Zhao, T. Yu, S.-Y. Lan, J.-T. Hou, Z.-Z. Zhang, S.-S. Wang и соавт. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2015 [95]	Вторичная профилактика ПЭ
	Йогурт с *Streptococcus thermophilus, Lactobacillus bulgaricus, L. acidophilus, bifidobacteria* и *L. casei*	340 г ежедневно	2	S. Shukla, A. Shukla, S. Mehboob, S. Guha. Aliment Pharmacol Ther. 2011 [96]	Улучшение при минимальной ПЭ
Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)	Йогурт с *Lactobacillus bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus,* обогащенный *L. acidophilus La5* и *Bifidobacterium lactis Bb12*	300 г ежедневно	3	S. Nabavi, M. Rafraf, M. Somi, A. Homayouni-Rad, M. Asghari-Jafarabadi. J Dairy Sci. 2014 [97]	Снижение уровней аминотрансфераз
	Смесь *Lactobacillus casei, L. rhamnosus, Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium breve, L. acidophilus, B. longum* и *L. bulgaricus* + фруктоолигосахариды	Не менее 10^7 КОЕ 2 раза в день	3	T. Eslamparast, H. Poustchi, F. Zamani, M. Sharafkhah, R. Malekzadeh, A. Hekmatdoost. Am J Clin Nutr. 2014 [98]. A. Shavakhi, M. Minakari, H. Firouzian, R. Assali, A. Hekmatdoost, G. Ferns. Int J Prev Med. 2013 [99]	Снижение уровней аминотрансфераз, улучшение HOMA-IR и показателей транзиентной эластографии
Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)	*Lactobacillus bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus*	Таблетка с 500 млн один раз в день	3	R. Aller, D. De Luis, O. Izaola, R. Conde, M. Gonzalez Sagrado, D. Primo и соавт. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011 [100]	Снижение уровней аминотрансфераз

Продолжение таблицы на след. стр.

Заболевание	Пробиотический штамм	Рекомендуемая доза	Уровень доказательности	Ссылка	Комментарий
	Bifidobacterium longum Wll + FOS	5000 живых бактерий один раз в день	2	M. Malaguarnera, M. Vacante, T. Antic, M. Giordano, G. Chisari, R. Acquaviva и соавт. Dig Dis Sci. 2012 [101]	Снижение уровней аминотрансфераз и гистологического индекса активности НАСГ
Синдром раздраженного кишечника (СРК)	*Bifidobacterium bifidum* MIMBb75	1×10^9 КОЕ 1 раз в день	3	S. Guglielmetti, D. Mora, M. Gschwender, K. Popp. Aliment Pharmacol Ther. 2011 [102]	Улучшение в глобальной оценке симптомов и индекса качества жизни (QoL)
	Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843)	5×10^7 млрд КОЕ 1 раз в день	2	P. Ducrotte, P. Sawant, V. Jayanthi. World Gastroenterol. 2012 [103]. A. Ford, E. Quigley, B. Lacy, A. Lembo, Y. Saito, L. Schiller и соавт. Am J Gastroenterol. 2014 [104]	Уменьшение болей в животе
	Escherichia coli DSM 17252	107 КОЕ 3 раза в день	2	A. Ford, E. Quigley, B. Lacy, A. Lembo, Y. Saito, L. Schiller и соавт. Am J Gastroenterol. 2014 [104]	—
	Lactobacillus rhamnosus NCI MB 30174, *L. plantarum* NCI MB 30173, *L. acidophilus* NCI MB 30175, и *Enterococcus faecium* NCIMB 30176	10 млрд бактерий	2	G. Sisson, S. Ayis, R. Sherwood, I. Bjarnason. Aliment Pharmacol Ther. 2014 [105]	Уменьшение болей и улучшение работы кишечника

Продолжение таблицы на след. стр.

Заболевание	Пробиотический штамм	Рекомендуемая доза	Уровень доказательности	Ссылка	Комментарий
	Bacillus coagulans и фруктоолигосахариды	15×10^7, 3 раза в день	2	M. Rogha, M. Esfahani, A. Zargarzadeh. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2014 [106]	Уменьшение болей и запора
	Lactobacillus animalis subsp. lactis BB-12, *L. acidophilus* LA-5, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* LBY-27, *Streptococcus thermophilus* STY-31	4 млрд КОЕ, 2 раза в день	3	E. Jafari, H. Vahedi, S. Merat, S. Momtahen, A. Riahi. Arch Iran Med. 2014 [107]	Уменьшение болей и вздутия живота
	Saccharomyces boulardii CNCM 1-745	10^9 КОЕ/кап 250 мг 2 раза в день	2	C. Choi, S. Jo, H. Park, S. Chang, J.-S. Byeon, S.-J. Myung. J Clin Gastroenterol. 2011 [108]	Улучшение индекса качества жизни (QoL)
	Bifidobacterium infantis 35624	10^8 КОЕ, 1 раз в день	2	P. Whorwell, L. Altringer, J. Morel, Y. Bond, D. Charbonneau, L. O'Mahony и соавт. Am J Gastroenterol. 2006 [109]. P. Moayyedi, A. Ford, N. Talley, F. Cremonini, A. Foxx-Orenstein, L. Brandt и соавт. Gut. 2010 [110]	Улучшение в глобальной оценке симптомов СРК
	Bifidobacterium animalis DN-173 010 в ферментированном молоке (с *Streptococcus thermophilus* и *Lactobacillus bulgaricus*)	10^{10} КОЕ, 2 раза в день	2	D. Guyonnet, O. Chassany, P. Ducrotte, C. Picard, M. Mouret, C.-H. Mercier и соавт. Aliment Pharmacol Ther. 2007 [111]. A. Agrawal, L. Houghton, J. Morris, B. Reilly, D. Guyonnet, N. Goupil Feuillerat и соавт. [112]	Улучшение качества жизни при СРК с запорами
	Lactobacillus acidophilus SDC 2012, 2013	10^{10} КОЕ, 1 раз в день	3	D. Sinn, J. Song, H. Kim, J. Lee, H. Son, D. Chang и соавт. Dig Dis Sci. 2008 [113]	—
	Lactobacillus rhamnosus GG, *L. rhamnosus* LC705, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* JS DSM 7067, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bbl2 DSM 15954	10^{10} КОЕ, 1 раз в день	2	K. Kajander, E. Myllyluoma, M. RajiliC-Stojanovic, S. Kyronpalo, M. Rasmussen, S. Jarvenpaa и соавт. Aliment Pharmacol Ther. 2008 [114]	

Продолжение таблицы на след. стр.

Заболевание	Пробиотический штамм	Рекомендуемая доза	Уровень доказательности	Ссылка	Комментарий
	Bacillus coagulans GBI-30, 6086	2×10^9 КОЕ, 1 раз в день	3	B. Dolin. Effects of a proprietary Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2009 [115]	—
	Pediococcus acidilactici CECT 7483, Lactobacillus plantarum CECT 7484, L. plantarum CECT 7485	$3—6\cdot10^9$ КОЕ в одной капсуле 1 раз в день	3	V. Lorenzo-Zhniga, E. Llop, C. Suarez, B. Alvarez, L. Abreu, J. Espadaler и соавт. World J Gastroenterol. 2014 [116]	
ВЗК — поушит					
Лечение активного поушита	Смесь, содержащая штаммы *Lactobacillus plantarum, Lactobacillus casei, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus; Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium breve и Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilius*	900 млрд бактерий ежедневно	2	P. Gionchetti, F. Rizzello, C. Morselli, G. Poggioli, R. Tambasco, C. Calabrese и соавт. Dis Colon Rectum. 2007 [117]	
Поддержание клинической ремиссии	Смесь, содержащая штаммы *Lactobacillus plantarum, Lactobacillus casei, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium breve и Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilius*.	1800 млрд бактерий ежедневно	1	S. Singh, A. Stroud, S. Holubar, W. Sandborn, D. Pardi. Cochrane Database Syst Rev. 2015 [118]	
ВЗК — неспецифический язвенный колит					

Окончание таблицы на след. стр.

Заболевание	Пробиотический штамм	Рекомендуемая доза	Уровень доказательности	Ссылка	Комментарий
Индукция ремиссии	Смесь, содержащая штаммы *Lactobacillus plantarum, Lactobacillus casei, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium breve* и *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilius*	1800 млрд бактерий 2 раза в день	3	R. Bibiloni, R. Fedorak, G. Tannock, K. Madsen, P. Gionchetti, M. Campieri и соавт. Am J Gastroenterol. 2005 [119]	
Поддержание клинической ремиссии	*Escherichia coli Nissle 1917*	5×10^{10} живых бактерий 2 раза в день	2	W. Kruis, P. Fric, J. Pokrotnieks, M. Lukas, B. Fixa, M. Kascak и соавт. Gut. 2004 [120]. B. Rembacken, A. Snelling, P. Hawkey, D. Chalmers, A. Axon. Lancet Lond Engl. 1999 [121]	

Примечание. *КОЕ — колониеобразующие единицы.

5. Заключение

«Суперорганизм» — понятие, объединяющее микробиоту и организм человека. На протяжении всей жизни человека состав микробиоты динамически изменяется в зависимости от условий жизни и обеспечивает выполнение разнообразных и исключительно важных для человека функций, среди которых, несомненно, иммунологическая защита является ведущей. Не случайно с возрастом на фоне обеднения состава микробиоты (в том числе при снижении количества лакто- и бифидобактерий) начинают в полной мере проявляться патогенетически связанные процессы атеросклероза, а также канцерогенеза, чаще развиваются различные инфекции. «Суперорганизм» не может существовать должным образом без адекватной своим потребностям микробиоты.

Большинство РКИ, посвященных изучению клинического значения пробиотиков с целью коррекции состава микробиоты, позволяет предполагать высокий уровень безопасности их применения, особенно на основании штаммов лакто- и бифидобактерий, практически при любых патологических состояниях и показывает высокую их эффективность в комплексном лечении нарушений липидного обмена, а также воспалительных заболеваний кишечника и некоторых инфекционных заболеваний, а также состояний, требующих длительного применения антибиотиков.

Пробиотики заслужили законное право на включение в клинические рекомендации при лечении многих инфекционных заболеваний и состояний, связанных с нарушениями обмена, только лишь ограничения, определяемые большим разнообразием форм и дозировок последних, затрудняют их активное внедрение, так как современные требования регуляторов зачастую очень формальны и требуют проведения больших РКИ.

Основные положения данной главы демонстрируют, что применение пробиотиков на основе лакто- и бифидобактерий может рассматриваться как важный элемент здорового образа жизни и профилактики старения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bengmark S. Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. *Gut.* 1998;42:2-7.
2. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology.* 2009;136(1):65-80.
3. Penner R, Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and nutraceu ticals: non-medicinal treatments of gastrointestinal diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5:596-603.
4. Vipperla K, O'Keefe SJ. The microbiota and its metabolites in colonic mucosal health and cancer risk. *NCP.* 2012;27:624-635.
5. Karlsson FH, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat comm.* 2012;3:1245.
6. Qin J, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012;490:55-60.
7. Handelsman J. Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: a new frontier for natural products. *Chemistry & Biology.* 1998;5:245-249.
8. Poinar HN, et al. Metagenomics to Paleogenomics: Large-Scale Sequencing of Mammoth DNA. *Science.* 2005;311:5759:392-394.
9. Gill SR, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science.* 2006;312:1355-1359.
10. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016;14(8):e1002533.
11. Ward TL, Hosid S, Ioshikhes I, Altosaar I. Human milk metagenome: a functional capacity analysis. *BMC Microbiol.* 2013;13:116.
12. Hopkins MJ, Sharp R, Macfarlane GT. Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture. 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles. *Gut.* 2001;48:198-205.
13. Turnbaugh PJ, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009;457:7228:480-484.
14. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl* Акад *Sci* США. 2011;108(suppl 1):4586-4591. https://doi.org/10.1073/pnas.1000097107
15. Grönlund M, Grześkowiak Ł. Influence of mother's intestinal microbiota on gut colonization in the infant. *Gut Microbes.* 2011;2:4:227-233.
16. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity ofthe healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486(7402):207-214.
17. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012;489:220-230.
18. Yatsunenko T, Rey FE, Minary MJ, Tehan I, Dominguez-BeHo MG, Cotreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486:222-227.
19. Циммерман Я.С. *Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии.* М.: МЕДпресс-информ; 2013.
20. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science.* 2005;307(5717):1915-1920.
21. Wilson DS, Sober E. Reviving the Superorganism. *J Theor Biol.* 1989;136:337-356.
22. Sekirov I, Finlay BB. Human and microbe: united we stand. *Nat Med.* 2006;12:736-737.
23. Natividad JMM, Verdu EF. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: Pathological and therapeutic implications. *Pharmacol Res.* 2013;69:42-51.
24. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud D-J, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res.* 2013;54:2325-2340.

25. Bäumler AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature.* 2016;535:85-93.
26. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science.* 2016;352:539-544.
27. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell.* 2006;124:837-848. https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.017
28. Zoetendal EG, Raes J, van den Bogert B, Arumugam M, Booijink CCGM, Troost FJ, et al. The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates. *ISME J.* 2012;6:1415-1426. https://doi.org/10.1038/ismej.2011.212
29. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature.* 2016;529:212-215. https://doi.org/10.1038/nature16504
30. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R. et al. *World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics.* February 2017. http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/ global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english
31. Hyman RW, Herndon CN, Hiang H, et al. The dynamics of the vaginal microbiome during infertility therapy with in-vitro fertilization embrio transfer. *J Assist Reprp Genet.* 2012;29(2):105-115.
32. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The Microbiome and the Respiratory Tract. *Annual Rev Physiol.* 2016;78:481-504. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105238
33. Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut.* 2006;55(2):205-211.
34. Keeney KM, Yurist-Doutsch S, Arrieta MC, Finlay BB. Effects of antibiotics on human microbiota and subsequent disease. *Annu Rev Microbiol.* 2014;68:217-35.
35. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):553-564.
36. Syer SD, Wallace JL. Environmental and NSAID-enteropathy: dysbiosis as a common factor. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014;16(3):377.
37. Crvan IF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gi microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13(10):701-712.
38. Collins SM. A role for the gut microbiota in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):497-505.
39. Nam Y-D, Kim HJ, Seo J-G, Kang SW, Bae J-W. Impact of Pelvic Radiotherapy on Gut Microbiota of Gynecological Cancer Patients Revealed by Massive Pyrosequencing. *PLoS ONE.* 2013;8(12):e82659.
40. Klingensmith NJ, Coopersmith CM. The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness. *Crit Care Clin.* 2016;32:203-212.
41. Buttó LF, Schaubeck M, Haller D. Mechanisms of Microbe-Host Interaction in Crohn's Disease: Dysbiosis vs. Pathobiont Selection. *Front Immunol.* 2015;6:555.
42. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Скворцова Е.М. Дисбиоз кишечника как медицинская проблема. *Поликлиника.* 2009;5:63-67.
43. 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;11:8:506-514.
44. Xu MQ, Cao HL, Wang WQ, et al. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. *World J Gastroenterol.* 2015;21(1):102-111.
45. Passariello A, Agricole P, Malfertheiner P. A critical appraisal of probiotics (as drugs or food supplements) in gastrointestinal diseases. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(6):1055-1064.

46. Celiberto LS, Bedani R, Rossi EA, Cavallini DC. Probiotics: The scientific evidence in the context of inflammatory bowel disease. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(9):1759-1768.
47. Buttó LF, Haller D. Dysbiosis in intestinal inflammation: Cause or consequence. *Int J Med Microbiol.* 2016;306(5):302-309.
48. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2008;134:577-594.
49. Tissier H. Traitement des infections intestinales par la methode de la flore bacterienne de I'intestin. *CR Soc Biol.* 1906;60:359-361.
50. Nißle Alfred. Die antagonistische Behandlung chronischer Darmstörungen mit Colibakterien. *Medizinische Klinik*. 1918;2:29-33.
51. Sako T. *The World's Oldest Probiotic: Perspectives for Health Claims.* In: Kneifel W., Salminen S.T. Probiotics and Health Claims. Wiley-Blackwell. 2011;360.
52. Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. *Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria.* 2001.
53. Sebastián Domingo JJ. Review of the role of probiotics in gastrointestinal diseases in adults. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;40(6):417-429.
54. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: Update 2014. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2015;53:499-509.
55. Gottlieb T, Heather CS. Diarrhoea in adults (acute). *BMJ Clin Evid.* 2011.
56. Guarino A, Dupont C, Gorelov AV, et al. The management of acute diarrhea in children in developed and developing areas: From evidence base to clinical practice. *Expert Opin Pharma-cother.* 2012;13:17-26.
57. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U. Efficacy of probiotics inprevention of acute diarrhoea: A meta-analysis of masked randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:374-382.
58. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017. *[Epub ahead of print] Review. PubMed PMID:28653751.*
https://doi.org/10.1111/apt.14203
59. Hamad A, Fragkos KC, Forbes A. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the management of radiation induced bowel disease. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2013;32(3):353-630.
60. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PloS One.* 2014;9(11):e111030.
61. Zhang F, Luo W, Shi Y, et al. Should we standardize the 1700-year old fecal rnicrobiota transplantation? *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1755.
62. Borody TJ, Warren EF, Leis SM, et al. Bacierioiherapy using fecal flora: toying with human motions. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:475-483.
63. Lewis A. *Merde: excursions in scientific, cultural, and socio-historical coprology.* NY.: Random House; 1999.
64. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery.* 1958;44:854-859.
65. Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile infection. *N Engl J Med.* 2015;372(16):1539-1548.
66. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis.* 2011;53:994-1002.
67. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med.* 2013;368:407-415.
68. Kelly CR, Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ, Abd M, Alani M, Bakow B, Curran P, McKenney J, Tisch A, Reinert SE, Machan JT, Brandt LJ. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Recurrence in Multiply Recurrent Clostridium difficile Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2016;165(9):609-616.

69. Borody TJ, George L, Andrews P, et al. Bowel-flora alteration: a potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? *Med J Aust.* 1989;150:604.
70. Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, et al. Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2017. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28486648.
https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx063
71. Costello SP, Soo W, Bryant RV, et al. Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(3):213-224.
72. Halkjær SI, Boolsen AW, Günther S, Christensen AH, Petersen AM. Can fecal microbiota transplantation cure irritable bowel syndrome? *World J Gastroenterol.* 2017;23(22):4112-4120.
73. Grossi E, Buresta R, Abbiati R, Cerutti R, Pro-DIA study group. Clinical trial on the efficacy of a new symbiotic formulation, Flortec, in patients with acute diarrhea: a multicenter, randomized study in primary care. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(suppl 1):35-41.
74. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;11:CD003048.
75. Hochter W, Hagenhoff G. Saccharomyces boulardii in acute adult diarrhea: efficacy and tolerability of treatment. *Munch Med Wochenschr.* 1990;132:188-192.
76. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JNV, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012;307(18):1959-1969.
77. Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(7):793-801.
78. Cimperman L, Bayless G, Best K, Diligente A, Mordarski B, Oster M, et al. A randomized, double¬blind, placebo-controlled pilot study of Lactobacillus reuteri ATCC 55730 for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in hospitalized adults. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(9):785-789.
79. Ouwehand AC, DongLian C, Weijian X, Stewart M, Ni J, Stewart T, et al. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine.* 2014;32(4):458-463.
80. Koning CJM, Jonkers DMAE, Stobberingh EE, Mulder L, Rombouts FM, Stockbrugger RW. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxycillin. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(1):178-189.
81. Johnson S, Maziade P-J, McFarland LV, Trick W, Donskey C, Currie B, et al. Is primary prevention of Clostridium difficile infection possible with specific probiotics? *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2012;16(11):786-792.
82. Goldenberg JZ, Ma SSY, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD006095.
83. Lahtinen SJ, Forssten S, Aakko J, Granlund L, Rautonen N, Salminen S, et al. Probiotic cheese containing Lactobacillus rhamnosus HN001 and Lactobacillus acidophilus NCFM modifies subpopulations of fecal lactobacilli and Clostridium difficile in the elderly. *Age Dordr Neth.* 2012;34(1):133-143.
84. Plummer S, Weaver MA, Harris JC, Dee P, Hunter J. Clostridium difficile pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of C. difficile diarrhoea. *Int Microbiol Off J Span Soc Microbiol.* 2004;7(1):59-62.
85. Hauser G, Salkic N, Vukelic K, JajacKnez A, Stimac D. Probiotics for standard triple Helicobacter pylori eradication: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(17):e685.
86. Ojetti V, Bruno G, Ainora ME, Gigante G, Rizzo G, Roccarina D, et al. Impact of Lactobacillus reuteri Supplementation on Anti-Helicobacter pylori Levofloxacin-Based Second-Line Therapy. *Gastroenterol Res Pract.* 2012; 2012:740381.

87. Manfredi M, Bizzarri B, Sacchero RI, Maccari S, Calabrese L, Fabbian F, et al. Helicobacter pylori infection in clinical practice: probiotics and a combination of probiotics + lactoferrin improve compliance, but not eradication, in sequential therapy. *Helicobacter.* 2012;17(4):254-263.
88. Du Y-Q, Su T, Fan J-G, Lu Y-X, Zheng P, Li X-H, et al. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol.* 2012;18(43):6302-6307.
89. Bekar O, Yilmaz Y, Gulten M. Kefir improves the efficacy and tolerability of triple therapy in eradicating Helicobacter pylori. *J Med Food.* 2011;14(4):344-347.
90. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(2):155-168.
91. Francavilla R, Polimeno L, Demichina A, Maurogiovanni G, Principi B, Scaccianoce G, et al. Lactobacillus reuteri strain combination in Helicobacter pylori infection: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(5):407-413.
92. Emara MH, Mohamed SY, Abdel-Aziz HR. Lactobacillus reuteri in management of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Ther Adv Gastroenterol.* 2014;7(1):4-13.
93. Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, Sachdeva S, Srivastava S. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2014;12(6):1003-1008.e1.
94. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(7):1043-1050.
95. Zhao L-N, Yu T, Lan S-Y, Hou J-T, Zhang Z-Z, Wang S-S, et al. Probiotics can improve the clinical outcomes of hepatic encephalopathy: An update meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015;39(6):674-682.
96. Shukla S, Shukla A, Mehboob S, Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(6):662-671.
97. Nabavi S, Rafraf M, Somi MH, Homayouni-Rad A, Asghari-Jafarabadi M. Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *J Dairy Sci.* 2014;97(12):7386-7393.
98. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhah M, Malekzadeh R, Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(3):535-542.
99. Shavakhi A, Minakari M, Firouzian H, Assali R, Hekmatdoost A, Ferns G. Effect of a Probiotic and Metformin on Liver Aminotransferases in Non-alcoholic Steatohepatitis: A Double Blind Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med.* 2013;4(5):531-537.
100. Aller R, De Luis DA, Izaola O, Conde R, Gonzalez Sagrado M, Primo D, et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(9):1090-1095.
101. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R, et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2012;57(2):545-553.
102. Guglielmetti S, Mora D, Gschwender M, Popp K. Randomised clinical trial: Bifidobacterium bifidum MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life — a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(10):1123-1132.
103. Ducrotte P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012;18(30):4012-408.
104. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(10):1547-1561; quiz 1546, 1562.

105. Sisson G, Ayis S, Sherwood RA, Bjarnason I. Randomised clinical trial: A liquid multi-strain probiotic vs. placebo in the irritable bowel syndrome — a 12 week double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(1):51-62.
106. Rogha M, Esfahani MZ, Zargarzadeh AH. The efficacy of a synbiotic containing Bacillus Coagulans in treatment of irritable bowel syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2014;7(3):156-163.
107. Jafari E, Vahedi H, Merat S, Momtahen S, Riahi A. Therapeutic effects, tolerability and safety of a multi-strain probiotic in Iranian adults with irritable bowel syndrome and bloating. *Arch Iran Med.* 2014;17(7):466-470.
108. Choi CH, Jo SY, Park HJ, Chang SK, Byeon J-S, Myung S-J. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of saccharomyces boulardii in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(8):679-683.
109. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1581-1590.
110. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut.* 2010;59(3):325-332.
111. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, Picard C, Mouret M, Mercier C-H, et al. Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium animalis DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(3):475-486.
112. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, Reilly B, Guyonnet D, Goupil Feuillerat N, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing Bifidobacterium lactis DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009: 29:104-114.
113. Sinn DH, Song JH, Kim HJ, Lee JH, Son HJ, Chang DK, et al. Therapeutic effect of Lactobacillus acidophilus-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2008;53(10):2714-2718.
114. Kajander K, Myllyluoma E, Rajilic-Stojanovic M, Kyronpalo S, Rasmussen M, Jarvenpaa S, et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(1):48-57.
115. Dolin BJ. Effects of a proprietary Bacillus coagulans preparation on symptoms of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2009;31(10):655-659.
116. Lorenzo-Zhniga V, Llop E, Suarez C, Alvarez B, Abreu L, Espadaler J, et al. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol.* 2014;20(26):8709-8716.
117. Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, Poggioli G, Tambasco R, Calabrese C, et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(12):2075-2082; discussion 2082-2084.
118. Singh S, Stroud AM, Holubar SD, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;11:CD001176.
119. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, et al. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(7):1539-1546.
120. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukas M, Fixa B, Kascak M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut.* 2004;53(11):1617-1623.
121. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic Escherichia coli versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 1999;354(9179):635.

Глава 3

Никонов Е.Л., Гуревич К.Г. ,Терентьев А.Ю.

Микробиота различных локусов организма

1. Введение

Предложенный в 2001 г. Джошуа Ледербергом термин «микробиота» был использован для обозначения «экологического сообщества комменсальных, симбиотических и патогенных микроорганизмов, которые буквально населяют пространство нашего тела» [1]. Взаимодействия микроорганизмов, составляющих микробиом человека, на метагеномном уровне, прежде всего, предусматривают адаптированные к телу среды обитания, экосистемы, которые точно настроены на неустанно меняющуюся физиологию хозяина. Дисбаланс микробиоты связан с многочисленными заболеваниями, в том числе воспалительными заболеваниями кишечника, рассеянным склерозом, сахарным диабетом, аллергией, астмой, аутизмом, раком. Обнаружение признаков, которые в широком смысле отличают здоровые от нездоровых микробиот, поможет в диагностике заболеваний, связанных с микробиотой, и потенциально открывает перспективы для предотвращения развития заболевания или улучшения прогноза их течения.

Люди практически идентичны в своем генетическом составе, однако небольшие различия в ДНК порождают огромное фенотипическое популяционное разнообразие. Микробиота человека на уровне больших популяционных групп составляет метагеном — суммарное содержание ДНК микробов, обитающих в организме человека. Метагеном гораздо более изменчив, причем только $^{1}/_{3}$ его составляющих генов обнаружена у большинства здоровых людей. Понимание этой изменчивости в «здоровом микробиоте» стало серьезной проблемой в исследованиях микробиоты, начиная с 1960-х годов. Каталогизация необходимых и достаточных наборов микробиотов, которые поддерживают здоровье и нормальные диапазоны этих особенностей у здоровых популяций, является важным первым шагом к выявлению и исправлению микробных конфигураций, которые участвуют в механизмах заболеваний [2].

Наиболее изучено изменение микробиоты кишечника в норме и патологии, интенсивно изучается микробиота урологического тракта, кожи, ротовой полости.

2. Современные представления о микробиоте кишечника

Множество факторов способствуют формированию микробиоты кишечника человека в младенчестве. Большинством авторов диета рассматривается как один из основных факторов в развитии и сохранении микробиоты кишечника на протяжении всей жизни. Бактерии кишечника играют ключевую роль в поддержании иммунного и метаболического гомеостаза и защите от патогенных микроорганизмов. Нарушение баланса микроорганизмов (дисбиоз) связано с патогенезом многих воспалительных заболеваний и инфекций. ЖКТ человека представляет собой один из крупнейших по поверхности органов (250—400 $м^2$), где осуществляется взаимодействие между организмом хозяина, факторами окружающей среды, включая микроорганизмы, и антигенами в организме человека.

2.1. Морфофункциональная активность микробиоты желудочно-кишечного тракта человека

В сообществе бактерий, археи и эукариот, колонизирующих ЖКТ, сформированы сложные и взаимовыгодные связи, комплаентные к изменению условий обитания и пищевого рациона в целом. По оценкам специалистов количество микроорганизмов, обитающих в ЖКТ, превышает 10^{14} клеток, а суммарное содержание геномной информации в микробиоте в сотни раз превосходит геном человека.

Установлено, что подавляющее большинство клеток в составе микробиоты не культивируется в известных микробиологических средах. В настоящее время доказана высокая информативность для изучения состава микробиоты кишечника метода таргетирования гена 16S рибосомальной РНК (рРНК) бактерий, поскольку этот ген присутствует во всех бактериях и археях и содержит девять сильно изменчивых областей (V1—V9), что позволяет легко различать виды микроорганизмов. К настоящему времени из ЖКТ человека выделено 2172 вида микроорганизмов, которые были классифицированы на 12 таксономических видов, из которых 93,5% принадлежали к *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes*. 386 идентифицированных видов являются строго анаэробными. Следует отметить, что по видовому составу микробиота человека не столь разнообразна, как микробиота кожи или мочевыводящего тракта. Однако изменчивость в пределах данных таксономических видов определяет высокую толерантность к факторам окружающей среды, поддержание иммунной реактивности в целом [3].

Микробиота различных отделов толстой кишки одного человека сохраняется как по составу, так и по разнообразию. Эта особенность сохраняется даже в периоды локализованного воспаления. С другой стороны, сообщества микроорганизмов, обитающих в фекалиях, просвете кишеч-

ника и слизистом слое, значительно различаются [4]. Например, бактерионииты более распространены в фекальных/просветных образцах, чем в слизистой оболочке. Напротив, *Firmicutes*, в частности *Clostridium* (кластер XIVa), чаще встречаются в слое слизи по сравнению с просветной микрофлорой. Эксперименты на мышах показали, что внешняя слизь толстой кишки образует уникальную микробную нишу, и что виды бактерий, присутствующие в слизи, по-разному пролиферируют и используют ресурсы по сравнению с теми же видами в просвете кишечника. Эти наблюдения подчеркивают необходимость тщательного рассмотрения при выборе метода забора биоматериала при анализе состава микробиоты [5].

2.2. Межгеномные взаимодействия микроорганизмов в составе кишечной микробиоты

Для поддержания гомеостаза ЖКТ ограничивает воздействие иммунной системы хозяина на микробиоту за счет многофакторного и динамического влияния кишечного барьера. Этот барьер содержит несколько функциональных компонентов, включая физические (эпителиальные и слизистые слои), биохимические (ферменты и антимикробные белки) и иммунологические (IgA и эпителиальные иммунные клетки) факторы. Предполагается, что микроорганизмы, которые не имеют полезных функций, контролируются макроорганизмом и элиминируются [6].

Диверсификация микробной популяции может происходить, например, путем мутаций или бокового переноса гена. Появление новых функций микроорганизмов способствует изменению ниши, создавая цикл положительной обратной связи, в котором может произойти значительная диверсификация. Сотрудничество между кишечными бактериями также позволяет колонизировать более разнообразный набор организмов, формируя сообщество кишечных микробиот. Микробное кросс-кормление является одним из механизмов, предложенных для описания этого эффекта. Некоторые продукты ферментации углеводов, включая лактат, сукцинат и 1,2-пропандиол, обычно не накапливаются до высоких уровней в толстой кишке здоровых взрослых, поскольку они могут служить субстратами для других бактерий. Ацетат, полученный путем ферментации стойкого крахмала *R. bromii*, или лактат, продуцируемый молочнокислыми бактериями, такими как лактобациллы и бифидобактерии, являются субстратами для других членов микробиоты, таких как *Eubacterium hallii* и *Anaerostipes caccae*. *B. ovatus* выполняет внеклеточное переваривание инулина в субстрат для других видов микроорганизмов. Такое сотрудничество особенно заметно проявляется во внешнем слое слизи, где бактерии, разлагающие муцин, обеспечивают поступление моно- или олигосахаридов бактериям, которые не обладают специальной муколитически-

ми способностями. Например, способность отщепления сиаловой кислоты от муцинов ограничивается бактериальными видами, кодирующими сиалидазы GH33. Многие бактерии, включая патогены, такие как *Salmonella typhimurium* или *C. difficile*, испытывают недостаток в сиалидазе. Внутримолекулярная транс-сиалидаза недавно идентифицирована в штаммах *Ruminococcus gnavus*, которые могут играть роль в адаптации синантропных бактерий к обитанию в слизистой оболочке кишечника. Эта активность может обеспечить бактерии конкурентным питательным преимуществом по сравнению с другими видами в среде слизистой оболочки кишечника, особенно при воспалительных заболеваниях кишечника.

Наличие сульфатированных соединений в толстой кишке как из неорганических (например, сульфатов и сульфитов), так и из органических (например, аминокислот пищи и муцинов хозяина) веществ может влиять на определенные группы бактерий, таких как сульфатвосстанавливающие бактерии. Показано, что данные микроорганизмы вовлечены в патогенез колоректального рака [7, 8].

Распределение желчных кислот в тонкой и толстой кишке может также влиять на динамику бактериального сообщества в кишечнике. Первичные желчные кислоты, такие как таурохолат, стимулируют колонизацию и дифференцировку кишечных бактерий, а также могут способствовать коррекции дисбиоза, вызванного антибиотиками или токсинами. Кроме того, снижение концентрации желчных кислот в кишечнике может играть важную роль в усилении синтеза бактерицидных молекул [9, 10].

Многочисленные эпигенетически значимые вещества не только регулируются диетой, но также продуцируются кишечными бактериями. Таким образом, помимо прямого изменения питания, изменения в микробиоте кишечника могут вносить вклад в изменение состава субстрата через метаболизм соответствующих питательных веществ. В конечном счете формируется уникальная сеть межклеточных взаимодействий с формированием уникального эпигенома и метаболома индивидуума **(табл. 3.1)**. Например, C1-группы для реакций метилирования обеспечиваются одним углеродным метаболизмом в виде сосубстрата S-аденозилметионина [11]. Известные бактериальные метаболиты, способствующие хорошо функционирующему одноуглеродному метаболизму, включают различные витамины и их метаболиты, такие как фолат (витамин B_9), кобаламин (витамин B_{12}), пиридоксин (витамин B_6), рибофлавин (витамин B_2) и бетаин [12, 13]. С другой стороны, холин, который участвует в качестве донора метила в одноуглеродном метаболизме, может быть метаболизирован бактериями в триметиламин-N-оксид (TMAO) и бетаин, что фактически делает этот донор метила недоступным для хозяина [14—16]. Другими бактериальными метаболитами, которые, как известно, функциони-

руют как субстраты для эпигенетических модификаций, являются биотин (витамин B_7) для биотинилирования гистонов [17, 18] и пантотеновая кислота (витамин B_5) с образованием ацетил-КоА для реакций ацетилирования [19—21].

Несколько метаболитов, продуцируемых микробиотом кишечника, могут влиять на эпигенетическую регуляцию, например путем ингибирования модифицирующих ферментов. Наиболее ярким примером являются жирные кислоты с короткой цепью, которые, как известно, ингибируют деацетилазы гистонов (HDAC). Обширные исследования *in vitro* показали, что ингибирование HDAC короткоцепочечными жирными кислотами связано с увеличением среднего уровня ацетилирования гистонов клетки, в свою очередь влияющих на активность генов [22—24]. В данном случае бутират считается наиболее активным ингибитором HDAC после пропионата **(табл. 3)**. Примечательно, что и бутират, и пропионат участвуют в поддержании микробиоты кишечника [25], и уровень этих веществ определяется рационом питания хозяина и наличием бактерий [26, 27].

Помимо короткоцепочечных жирных кислот, и другие бактериальные метаболиты влияют на активность эпигенетических механизмов: органические кислоты, такие как лактат, являются слабыми ингибиторами HDAC посредством снижения pH [28]; специфические фенольные и серные соединения воздействуют на метилирование ДНК и ацетилирование гистонов посредством воздействия на клеточные уровни активных форм кислорода [29—31]. Ниацин (витамин B_3), а также конъюгированная линолевая кислота влияют на активность сиртуинов, которые являются HDAC класса III [32, 33]. Большинство из этих примеров относится к модификациям гистонов, но есть также несколько признаков того, что активность метилирующих ферментов ДНК может регулироваться аналогичными метаболитами, такими как фолат, бетаин, α-кетоглутарат или п-крезол, которые также могут быть продуктами бактериального метаболизма [34—37].

2.3. Метаболом микробиоты кишечника человека

Что касается метаболитов кишечной микробиоты, то клетки эпителия кишечника, включая их стволовые клетки, скорее всего будут достигнуты эпигенетически значимыми концентрациями этих метаболитов. Иммунокомпетентные клетки, находящиеся в непосредственной близости от кишечника, но также и гепатоциты предположительно подвергаются воздействию этих метаболитов. Поэтому можно предположить, что на эпигеном этих клеток могут влиять различные потоки бактериальных метаболитов в разных метаболических условиях. Однако значение большинства обсуждаемых метаболитов до конца еще не расшифровано.

В отношении метилирования ДНК известно, что организм особенно уязвим в критические периоды развития, включая внутриутробный и ранний послеродовой периоды, которые относятся к периоду «первых 1000 дней жизни» [38, 39]. Это период, когда делящимся клеткам требуется относительно высокий уровень метилсодержащих групп, становящихся источниками соединений-доноров для метилирования позиций CpG в новообразованной цепи ДНК. В отсутствие достаточного количества метильных доноров метиловые метки затем могут быть полностью потеряны путем разбавления [40].

Во время до- и послеродового развития формируются органы и системы, образуя различные типы клеток и тканей. Эпигенетически уязвимые периоды различаются в зависимости от типа тканей. Органы, подобные сердцу, формируются в начале эмбриогенеза, когда воздействие бактериальных метаболитов происходит только косвенно через организм матери, поэтому могут быть почти инертными по отношению к этим факторам. С другой стороны, органы, которые формируются и дифференцируются в более поздний период, такие как головной мозг или кишечник, имеющий высокую скорость деления клеток, могут быть более восприимчивыми к влиянию метаболитов, продуцируемых микробиотой матери. Этим можно объяснить взаимосвязь между сроками стимуляции и наблюдаемыми физиологическими особенностями организма ребенка уже в постнатальном периоде [41]. Другая волна эпигенетических событий может произойти во время полового созревания, когда происходят обширные процессы ремоделирования, и они, возможно, связаны с эпигеномной перестройкой.

Кроме возрастных изменений и взаимодействия с материнским организмом при несбалансированном питании также может наблюдаться нехватка стратегически важных питательных веществ (субстрата) с соответствующим воздействием на эпигеном. Например, в ситуации с низким потреблением микронутриентов и высоким потреблением жира и белков, часто наблюдаемой при ожирении, баланс между поступлением и потреблением необходимых веществ нарушается. Это объясняет неэффективность низкокалорийных диет для снижения массы тела. При резком сокращении поступления питательных веществ при наличии избыточной массы тела микробиота не обеспечивает необходимый метаболизм, что еще больше приводит к накоплению высокоэнергетических соединений и способствует развитию жировой ткани (как вариант, стеатогепатоз).

3. Урологический тракт и родовые пути

Микробиологические исследования мочевыводящих путей ведутся с 50-х годов прошлого века. Изначально они были нацелены на исследова-

ние патогенетических механизмов развития заболеваний, при которых преобладает воспаление (например, пиелонефрит). В 2012 г. из мочевого пузыря здоровых женщин была впервые выделена микрофлора, что заставило коренным образом пересмотреть существующие взгляды на этиологию и патогенез целого ряда урологических заболеваний.

При анализе микроорганизмов мочевыводящих путей стандартным субстратом считается моча. Однако посевы мочи оказываются отрицательными для анаэробных микроорганизмов. Кроме того, возникает вопрос о пределе чувствительности стандартных культуральных методов обнаружения микроорганизмов. Доказано, что микроорганизмы могут погибать в процессе движения по мочевыводящим путям. Даже при заборе мочи катетером (например, из мочевого пузыря) проба может быть отрицательной из-за неравномерного пространственного распределения микроорганизмов. Между тем при «обычном» заборе мочи образцы могут быть загрязнены микрофлорой наружных половых органов. У женщин также может происходить загрязнение образцов мочи микрофлорой из влагалища. Все это ограничивает применение культуральных методик на современном этапе развития медицины. Методика может быть несколько усовершенствована за счет отбора большего объема мочи, использования нескольких культуральных сред и условий инкубации [42].

В настоящее время в качестве «золотого стандарта» анализа микробиоты урологического тракта рассматривается секвенирование. Следует помнить: методы секвенирования во многом не стандартизированы, что ограничивает возможности их использования в клинике. Существует два типа секвенирования: цельный геном и метагеном. Секвенирование цельного генома используют для определения генома конкретной бактерии. Напротив, метагеномное секвенирование проводят на смешанных популяциях микроорганизмов, используя тампон или мочу. Цель метагеномного секвенирования — идентификация разнообразных бактерий, присутствующих в образце. Исследование микробиота мочи, так же как и фекалий, в целом основывается на секвенировании 16S рРНК для классификации бактерий в клиническом образце. В гене 16S рРНК консервативные последовательности чередуются с гипервариабельными. Последние содержат специфические различия в последовательности, которые используются для измерения филогенетической родственности. Этого достаточно для определения видовой принадлежности микроорганизмов (т.е. качественного анализа), но не их количественного анализа.

С 2012 г., когда впервые были обнаружены микроорганизмы в мочевом пузыре у здоровых людей, у большинства здоровых добровольцев также удается выделить те или иные бактериальные сообщества в моче. В тех случаях, когда бактерии не высевались, было принято говорить, что их «не обнаружили» или что их число было «за пределами чувствительности

метода». В настоящее время в литературе не употребляют слово «стерильно» по отношению к мочевыводящим путям [43, 44].

В большинстве образцов мочи здоровых добровольцев, в которых исследованы 16SpPHK-последовательности, обнаружено преобладание одного рода, чаще всего *Lactobacillus.* Гораздо реже доминирующим родом являются *Gardnerella*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* или *Corynebacterium.* Еще реже преобладают роды *Aerococcus*, *Actinomyces* или *Bifidobacterium*. Иногда доминирующим таксоном является семейство *Enterobactericeae*, которое содержит род *Escherichia.* Еще одной особенностью является разнообразие микроорганизмов внутри сообщества. В моче ряда добровольцев очень много бактерий, в то время как у других очень мало или даже имеется только один обнаруженный микроб (по существу монокультура).

Связь с соседними тазовыми микробными сообществами, особенно с сообществами влагалища и кишечника, мало изучена, хотя исследования продолжаются. Так, проводятся исследования, имеют ли мочевой пузырь и влагалище общее сообщество микроорганизмов, независимо от того, перемещаются ли бактерии между этими сообществами. *Lactobacillus* являются обычными доминантными членами вагинальной микробиоты и считаются защитными. Предварительные исследования показывают, что, хотя *Lactobacillus* присутствует как во влагалище, так и в мочевыводящих путях, специфические виды *Lactobacillus* могут варьировать. *L. gasseri* наиболее часто высевается из мочевого пузыря у женщин с инфекциями мочевыводящих путей. *L. crispatus* чаще встречается у женщин без симптомов инфекций мочевыводящих путей. Эти данные свидетельствуют о том, что роль *Lactobacillus* может отличаться в мочевом пузыре по сравнению с влагалищем [45].

Мало что известно о специфической роли микроорганизмов мочевыводящих путей. Некоторые бактерии обладают характеристиками, которые защищают от уропатогенов путем продуцирования антимикробных пептидов и/или других противомикробных соединений, которые ингибируют или убивают другие микроорганизмы. Например, некоторые виды *Lactobacillus,* которые колонизируют влагалище, выделяют молочную кислоту и перекись водорода, ингибируя рост уропатогенной *E. coli*. Микроорганизмы также могут ингибировать патогены путем их компрометации для рецепторов хозяина [46].

Из приведенных выше данных следует, что микробиота мочевыводящих и родовых путей изучена хуже, чем ЖКТ, ее роль сложна и многогранна. Очевидным является лишь ее антагонизм патологической микрофлоре. Возможно, что бактерии мочевыводящих и родовых путей участвуют и в регуляции жизненно важных физиологических функций, в том числе репродуктивной. Дисбаланс микроорганизмов, обнаруживаемый при целом ряде заболеваний урологического тракта, может быть одним из

ключевых звеньев патогенеза их развития, воздействие на которые в будущем может позволить открыть новые методы лечения и профилактики заболеваний репродуктивной системы и мочевыводящих путей.

4. Респираторный тракт

За последнее 10-летие новые методы идентификации микроорганизмов показали, что легкие, ранее считавшиеся стерильными у здоровых людей, содержат разнообразные сообщества бактерий.

В 1888 г. Хильдебрандтом (G. Hildebrandt) было опубликовано первое утверждение о стерильности легких. Он использовал имеющиеся методы культивирования того времени и идентифицировал минимальный бактериальный рост из вырезанной слизистой оболочки носа и трахеи кроликов. Из этого наблюдения автор сделал вывод о стерильности легких и носовых ходов здоровых людей. Однако в дальнейшем культивирование бактерий из легких крупных животных показало, что от 1500 до 14 000 бактерий вдыхаются и выдыхаются каждый час. При этом считалось, что эти микроорганизмы являются транзиторными, что дыхательные пути постоянно подвергаются воздействию данных микроорганизмов, но сами бактерии в дыхательных путях не живут на постоянной основе.

Значительный прогресс в изучении микробиоты легких относится к 2008—2010 гг., когда стали развиваться методы идентификации микроорганизмов, не зависящие от их культуральной активности. В 2010 г. M. Hilty и соавт. опубликовали первые результаты секвенирования по отношению к дыхательным путям здоровых субъектов. Были сделаны следующие фундаментальные выводы: у здоровых людей верхние и нижние дыхательные пути в норме содержат различные сообщества микроорганизмов. Дыхательные пути пациентов с респираторными заболеваниями содержат различные бактериальные сообщества, в которых относительно много *Proteobacteria* [47].

Особенностью анатомии человека является то, что когда гортань открыта, никакие дополнительные физические барьеры не разделяют альвеолы от микробной экосистемы глотки. Линейное расстояние от ноздрей до альвеол составляет порядка 0,5 м. При этом внутренняя площадь поверхности легких примерно в 30 раз больше, чем у кожи. В отличие от кишечника, поверхность которого выложена толстым слоем защитной слизи, дыхательные пути производят гораздо меньше слизи и тонкий, селективно бактериостатический слой липидов, богатых поверхностно-активными линиями, альвеол, предотвращающий местный коллапс.

Суммарная микробная нагрузка в микробиоте легкого определяется балансом трех факторов: микробной иммиграции, микробной элиминацией и относительной скорости размножения бактерий [48].

Основными маршрутами микробной иммиграции в легкие являются микроаспирация, вдыхание воздуха и прямая дисперсия вдоль поверхностей слизистой оболочки. Из них микроаспирация, вероятно, является доминирующим маршрутом миграции. Исследователи, изучавшие микроаспирацию, с уверенностью сообщают, что микроаспирация «обычно происходит среди здоровых молодых людей во время сна ... небольшое количество аспирата, вероятно, содержит бактериальные организмы в уже физиологически значимых количествах» [49]. Таким образом, даже в норме постоянно наблюдается бактериальная контаминация нижних дыхательных путей.

Устранение микроорганизмов из легких является активным и непрерывным процессом. В основе этого процесса находится мукоцилиарный эскалатор, который состоит из ресничных эпителиальных клеток для постоянного движения микроорганизмов вместе с тонким слоем слизи. Даже при отсутствии инфекции здоровые люди кашляют примерно 1 раз в час, стимулируя продвижение бактерий в глотку, где они либо проглатываются, либо отхаркиваются. Кроме того, легкие и дыхательные пути обладают разнообразным арсеналом врожденной и адаптивной иммунной защиты, который избирательно распознает некоторые микроорганизмы, вызывая их гибель или тормозя размножение. Доказано, что содержание иммунных клеток в легких связано с особенностями микробиота [50].

Местные условия, лимитирующие рост микроорганизмов в дыхательных путях, являются неоднородными. Значительные региональные различия можно обнаружить в пределах здорового легкого: кислородное напряжение, pH, относительная перфузия крови, относительная альвеолярная вентиляция, температура, структура эпителиальных клеток, осаждение вдыхаемых частиц, число и структура иммунокомпетентных клеток [51].

Считается, что в пределах здоровых легких имеется незначительная вариация количественного и качественного состава микроорганизмов. При многих патологических состояниях степень разнообразия бактериальной флоры, как правило, возрастает.

Не определено, отличается ли микробиота легких здоровых людей по географическому признаку. В исследовании, посвященном анализу микробиоты легких у здоровых субъектов из восьми городов США, не было обнаружено признаков географической кластеризации. Более того, микробиота легких здоровых испытуемых из США была похожа на таковую из Великобритании [52]. Между тем, отметим, что для микробиота кишечника характерно большое географическое разнообразие. Пока не ясно, связано ли отсутствие географической специфичности микробиота легких с ограниченным числом проведенных исследований или с существованием специфических для легких механизмов, регулирующих качественный и количественный состав микроорганизмов.

Физиологическая роль микробиоты легких недостаточно изучена. Однако уже сейчас описано изменение микробных сообществ при целом ряде респираторных заболеваний. Можно надеяться на то, что дальнейшие исследования позволят более детально изучить роль микроорганизмов в регуляции функций дыхательных путей в норме и при патологии.

5. Глаза

Поверхность глаза, состоящая из роговицы и конъюнктивы, колонизируется обширным, разнообразным микробным сообществом. Молекулярные методы, такие как секвенирование 16SpPHK, позволили получить более полную и точную идентификацию видового состава микробиоты поверхности глаза по сравнению с традиционными методами, основанными на культуре клеток. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что нормальная микробиота играет защитную иммунологическую роль в предотвращении распространения патогенных микроорганизмов, и поэтому изменения, как правило, могут быть связаны с офтальмологической патологией [53].

Микробиота поверхности глазного яблока относится к резидентным микроорганизмам, которые колонизируют конъюнктиву и роговицу, и, что очень важно, исключает веко (микроорганизмы, обнаруженные в веке, считаются частью микробиоты кожи). Поверхность глаз играет роль физического барьера по отношению к внешней среде, а также участвует в иммунных реакциях организма. В то время как эпителий глаз постоянно контактирует с комменсальными бактериями, эпителиальные клетки роговицы и конъюнктивы у здорового человека не контактируют с ними. Эпителиальные клетки распознают и избирательно реагируют на микробные компоненты патогенных бактерий путем продуцирования провоспалительных цитокинов. Отсутствие воспалительного ответа на наличие непатогенных бактерий указывает на уникальный врожденный иммунный ответ эпителия поверхности глаз, который поддерживает колонизацию резидентной микробиоты [54].

Изначально, когда использовались только культуральные методы исследования микробиоты, предполагалось, что на поверхности глаз представлены преимущественно грамотрицательные микроорганизмы, особенно *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium*. Кроме того, у здоровых людей в ряде случаев культивировались *Haemophilus* и *Neisseria*, а также грибковые изоляты. Использование методов секвенирования позволило описать до 221 вида бактерий поверхности глаз на одного здорового человека. Бактерии были разделены на 59 различных родов, причем 12 родов были повсеместно распространены среди всех испытуемых. *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Firmicutes* составляли бо-

лее 87% всех микроорганизмов. По данным другого исследования, 96% микроорганизмов в порядке убывания были представлены: *Pseudomonas*, *Bradyrhizobium*, *Propionibacterium*, *Acinetobacter*, *Corynebacterium*, *Brevundimonas*, *Staphylococcus*, *Aquabacterium*, *Sphyngomonas* и *Streptococcus*. Цианобактерии и бактероиды у здоровых людей присутствуют в количествах на уровне загрязнений [55].

Микробиота окулярной поверхности зависит от состояния организма хозяина, факторов внешней среды, наличия офтальмологических заболеваний. Нарушение поверхности глаза может нарушить врожденную иммунную систему в эпителии роговицы и конъюнктивы и позволить микробным агентам вызвать воспаление глаз. Изменения в микробиоте глазной поверхности связаны с такими состояниями, как синдром сухого глаза, ношение контактных линз, прием системных антибиотиков и т.д. Защитная пленка, которая смазывает эпителий глазной поверхности, содержит противомикробные соединения, такие как лизоцим, лактоферрин, IgA, липокалин и комплемент. Факторы, влияющие на образование слезной жидкости, могут изменять микробиоту поверхности глаз [56]. Так, некоторые виды бактерий, например *Bacillus* sp., *Klebsiella oxytoca,* обнаруживаются только при синдроме сухих глаз [57]. Увеличение количества бактерий на окулярной поверхности коррелирует с уменьшением числа бокаловидных клеток, которые продуцируют муцины. У постоянных носителей контактных линз описано большее число бактерий на поверхности глаз, чем у лиц, не носящих их. Однако при правильном ношении линз не происходит изменения качественного состава микробиоты глаз [58]. Колонизация линз патогенными бактериями, особенно грамотрицательными *Serratia marcescens* и *Haemophilus influenzae*, связана с высоким риском возникновения кератита.

Применение макролидных и фторхинолоновых антибиотиков как локально, так и системно приводит к значительному увеличению содержания грамположительных микроорганизмов в микробиоте глаз, в первую очередь *Staphylococcus epidermidis*. Эффект более выражен при повторном применении антибиотиков [58, 59]. Описано повышение антибиотикорезистентности микробиоты глаз после инъекционного введения моксифлоксацина [60].

Показана связь изменения количественного и качественного состава микробиоты глаз с офтальмологическими заболеваниями. На поверхности глаза может находиться ряд потенциально патогенных бактерий. Например, послеоперационный инфекционный эндофтальмит представляет собой серьезное, угрожающее зрению осложнение глазной хирургии, которое включает воспаление глазной поверхности, переднего и заднего отделов глаза, а также смежных структур. Острый послеоперационный эндофтальмит возникает, когда собственные периокулярные

бактерии попадают в стерильные внутриглазные отделы глаза во время операции и вызывают диффузную инфекцию и воспаление. Роль микробиоты окулярной поверхности может быть двоякой при остром эндофтальмите. Во-первых, изменения микробиоты могут влиять на виды микроорганизмов, которые колонизируют глазную поверхность, и тем самым изменять показатели риска развития внутриглазной инфекции. Во-вторых, знание состава как основной, так и переходной микробиоты окулярной поверхности может помочь в определении наиболее эффективных антибиотиков для предотвращения послеоперационного острого эндофтальмита.

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение микробиоты глаз для понимания роли микроорганизмов в норме и патологии. Мы надеемся на то, что подобные исследования позволят открыть новые пути профилактики и лечения офтальмологических заболеваний.

6. Кожа

Кожа — самый большой орган человека, а также орган, наиболее тесно контактирующий с окружающей средой. Несмотря на мощную иммунную систему кожи, на ее поверхности развивается множество различных микробных сообществ. Неспособность правильно контролировать резидентные бактерии приводит к многим заболеваниям кожи. Недавно было выдвинуто предположение, что микробные сообщества кожи не только сосуществуют, несмотря на иммунную защиту, но фактически изменяют иммунитет человека [61].

Длительное время микроорганизмы кожи определяли по результатам культивирования мазков или смывов с кожи. С появлением ДНК-технологий для обнаружения и идентификации микробных генов стало ясно, что культивируемые бактерии представляют собой лишь небольшую долю от общего количества микроорганизмов, которые взаимодействуют на поверхности кожи. В 2012 г. было проведено секвенирование с 18 участков тела у 240 здоровых добровольцев, которое начало раскрывать сложную природу микробиоты кожи и невероятное количество изменений в микробных сообществах кожи.

Традиционно кожным барьером считается внешний слой эпидермиса. В то время как кожный барьер включает в себя несколько слоев, лежащих ниже эпидермиса, которые влияют на функцию поверхностных слоев и также содержат микроорганизмы. Кроме того, над эпидермисом имеются водный и липидный слои, которые также способствуют формированию бактериальных сообществ. Все слои кожи должны предотвращать инфицирование, попадание вредных веществ, одновременно контролируя потерю воды и питательных веществ [62].

Различия в физических характеристиках кожи с разных участков тела легко наблюдаются даже макроскопически. В некоторых местах, таких как ладони рук или подошвы ног, кожа сильно ороговевшая и лишена волос; другие участки кожи — тонкие и нежные, например веки. Такие участки, как скальп или подмышечная впадина, могут поддерживать плотный рост волос. На лице, спине и некоторых других участках в изобилии имеются сальные железы. Эти анатомические различия могут сильно влиять на микробные сообщества, которые обитают на коже. Поведение индивидуума также влияет на поверхностные условия кожи, например используемая одежда, степень использования моющих средств, условия труда и проживания.

Так, доказано изменение микробиоты кожи у спортсменов. Золотистый стафилококк является преобладающим видом у спортсменов, чья деятельность связана с водными видами спорта, эпидермальный — с неводными видами спорта, а у людей, не занимающихся спортом, характерно наличие как золотистого, так и эпидермального стафилококков. У спортсменов, чья деятельность связана с водными видами спорта, золотистый стафилококк выявляется в 1,5 раза чаще, а эпидермальный стафилококк у спортсменов неводных видов — в 2 раза чаще, чем у людей, не занимающихся спортом. *Malassezia* у спортсменов высевается в 1,3 раза чаще, чем у людей, не занимающихся спортом. У спортсменов, чья деятельность связана с водными видами спорта, характерно преобладание условно-патогенных микроорганизмов. У всех спортсменов выявляются резистентные штаммы *S. aureus* к макролидам и хлорамфениколу (левомицетину), у спортсменов неводных видов спорта — к тетрациклинам. Характерно преобладание *S. aureus* у пловцов, а у ватерполистов и пятиборцев — *S. aureus* и *S. intermedius*. Обсемененность кожи *S. aureus* у пятиборцев выше, чем у пловцов. Наличие MRSA-штаммов характерно только для пятиборцев. *Malassezia* у пятиборцев высевается в 1,7 раз чаще, чем у пловцов, и в 2,4 раза чаще, чем у ватерполистов [63].

В коже существуют как врожденные, так и приобретенные механизмы иммунной защиты. Кератиноциты являются первым активным участником иммунного ответа в коже. Эти эпителиальные клетки экспрессируют ряд рецепторов, которые распознают микроорганизмы по консервативным молекулярным объектом, таким как липопротеины, нуклеиновые кислоты, компоненты клеточной стенки и жгутики. Также кератиноциты экспрессируют ряд антимикробных пептидов, цитокинов и хемокинов. В эпидермисе обнаружены клетки Лангерганса, а также специфическое подмножество дендритных клеток. Кроме того, внутри и под эпидермисом можно обнаружить дендритные клетки, макрофаги, тучные клетки, естественные клетки-киллеры и различные Т-клетки [64].

Таким образом, в отличие от всех других рассмотренных выше областей микробиота кожи формируется под влиянием наибольшего разнообразия внешних факторов, которые влияют на ее характеристики. Мож-

но представить кожу как плавильный котел разных микроспряжений, который постоянно меняется под влиянием внешнего мира, иммунной системы хозяина и взаимодействия с соседними участками. Учитывая огромное разнообразие участков кожи с различными физическими и химическими особенностями, логично предсказать, что каждый из них будет поддерживать очень разные популяции микроорганизмов.

Необходимо отметить, что развитие представлений о микробиоте кожи было тесно связано с развитием методов культивирования, а в дальнейшем и с появлением методов секвенирования. Результаты методов секвенирования и культивирования не идентичны. Методы секвенирования ДНК могут обнаруживать микроорганизмы, которые не могут быть культивированы. Это может быть частично обусловлено тем, что многие из бактерий, обнаруженных на поверхности кожи методами секвенирования, были убиты за счет антимикробного действия кожи. Отдельно стоит проблема о вирусах, которые могут потенциально обитать в коже человека. Так как не разработаны методы их культивирования, вопрос о наличии или отсутствии резидентных вирусов на коже остается открытым.

В настоящее время известно не менее 12 видов микроорганизмов, обитающих на коже. Большинство идентифицированных родов — *Corynebacterium*, *Propionibacterium* и *Staphylococus*. Преобладание тех или иных бактерий сильно зависит от характеристик соответствующего участка. Например, в сальных участках на лице преобладают *Propionibacterium* и *Staphylococcus*. Во влажных местах (например, подмышечная область) преобладают *Corynebacterium*, хотя также могут присутствовать *Staphylococcus*. В сухих местах преобладают смешанные популяции *β-Proteobacteria* и *Flavobacteriales*.

Наиболее многочисленными резидентными группами микроорганизмов кожи являются пропионовые бактерии, стафилококки и дрожжи рода *Malassezia*. Баланс этих микроорганизмов на коже является условием благополучия данной экосистемы, тогда как отклонение от нормы носительства ведет как к развитию различных кожных заболеваний, так и манифестации болезней, исходно протекавших субклинически. Изменение баланса нормофлоры ассоциировано с развитием кожных заболеваний. Показано, что само по себе носительство кожной нормофлоры, в частности *Malassezia*, обеспечивает защиту человека от оппортунистических микроорганизмов за счет выделения антагонистических субстанций [65].

Род *Malassezia* относится к классу *Hymenomycetes* (или *Tremellales*), семейству *Filobasidium uniguttulatum*, типу *Basidomycota* и царству грибов. Дрожжеподобные грибы рода *Malassezia* являются типичными представителями нормофлоры и единственными грибковыми комменсалами кожи человека. Численность липофильных грибов *Malassezia* увеличивается на участках кожи, богатых сальными железами, в частности на верхней части

туловища и соответствует в среднем 10^4—10^5 клеток на КОЕ/см^2. Основной контингент носителей *Malassezia* — это взрослые от 18 до 48 лет, а у здоровых людей старше 48 лет дрожжи рода *Malassezia* встречаются значительно реже (в 33% случаев). При определенных условиях под влиянием эндогенных и экзогенных факторов грибы рода *Malassezia* могут переходить из дрожжевой в патогенную мицелиальную форму, что приводит к развитию соответствующих воспалительных процессов в коже. Росту и переходу в патогенную форму способствуют высокая температура среды, влажность и изменение pH кожи в щелочную среду, поэтому массовые заболевания наблюдаются в летние месяцы в средней полосе и тропических странах [66]. Клетки *Malassezia* устойчивы к фагоцитозу. По-видимому, это происходит благодаря выработке азелаиновой кислоты и наличию липидной оболочки. Показана *in vitro* способность клеток *Malassezia* подавлять продукцию воспалительных цитокинов мононуклеарными клетками. Отмечена взаимосвязь между содержанием липидов в среде культивирования *Malassezia* и способностью подавлять выход цитокинов [67].

Естественным местом обитания стафилококков на коже являются придатки кожи: волосяные фолликулы, апокринные потовые и сальные железы. Стафилококк относится к роду грамположительных факультативно-анаэробных бактерий, к семейству *Micrococcaceae*. Род содержит более 20 видов стафилококков, среди которых наиболее часто встречающимися на коже являются *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*. Стафилококки являются широко распространенными микроорганизмами, населяющими кожу человека, среди которых есть как представители нормальной микрофлоры человека — *Staphylococcus epidermidis*, так и условно-патогенные — *Staphylococcus aureus*.

S. epidermidis производит пептиды, токсичные для других организмов, например для *S. aureus* и стрептококков группы А [68].

Трансформация сапрофитирующих кокков в патогенные может приводить к развитию заболеваний кожи. Предрасполагающими факторами со стороны макроорганизма являются большие физические нагрузки (например, тренировки), утомление, нейроэндокринные и иммунные нарушения, несбалансированное питание, стрессы. В свою очередь под влиянием воды плавательных бассейнов может происходить изменение основных показателей барьерной функции кожи, таких как pH, содержание липидов, что приводит к образованию «входных ворот» инфекции. Золотистый стафилококк распространяется путем прямого контакта между людьми и непрямого контакта через зараженные предметы, например через спортивные снаряды. По данным центра по контролю и профилактике заболеваний США, от 25 до 30% населения являются носителями *S. aureus*, а 1% — носителями MRSA (метициллин-резистентных штаммов) (http://www.cdc.gov/Features/MRSAinSchools.html) [69]. Эти штаммы, появившиеся вскоре после вне-

дрения в практику антибиотика пенициллинового ряда — метициллина (российский аналог — оксациллин), считаются наиболее патогенными среди стафилококков. Долгое время MRSA штаммы считались исключительно внутрибольничной инфекцией. Однако частота выявления MRSA-позитивных штаммов стафилококка в последнее время приобрела эпидемиологическое значение и в популяции [70].

У микроорганизмов, обитающих на коже, наблюдаются сложные взаимодействия как между собой, так с окружающей средой и организмом хозяина. Так, например, распределение различных штаммов *Propionibacterium* значительно отличается на коже здоровых добровольцев по сравнению с кожей больных акне, что указывает на возможную связь между бактериальными штаммами. Некоторые штаммы *Staphylococcus*, *Pseudomonas* и *Propionibacterium* продуцируют фаги. Однако пока не ясно, в какой степени бактериофаги влияют на микробиоту кожи. Доказано, что фаги уменьшают микробную колонизацию и патологию независимо от хозяина [71, 72].

Большинство исследований взаимодействия бактерий с грибами посвящено *Candida albicans*, дрожжам, которые являются обычными в микробиоте человека, но также могут вызывать некоторые заболевания. Смешанные сообщества обладают вирулентными и резистентными свойствами, значительно отличающимися от свойств сообществ отдельных видов. Например, биопленки, содержащие *S. epidermidis* и *C. Albicans*, значительно более устойчивы к антимикробным препаратам, чем биопленки, содержащие один микроорганизм. С другой стороны, образование биопленки при участии *Pseudomonas aeruginosa* приводит к гибели грибковой клетки [72].

Следует помнить, что комменсальные микроорганизмы, обитающие на коже, могут стать патогенными, поэтому ни один микроорганизм не может считаться полезным. Наиболее изученными примерами являются *S. epidermidis* и *C. albicans*. Не установлено, как комменсал становится патогеном. Вероятно, в основе такой трансформации лежит сложное взаимодействие организма хозяина, окружающей среды и микробиоты кожи. Понимание этих механизмов позволит более эффективно заниматься профилактикой, диагностикой и лечением заболеваний кожи в будущем.

7. Микробиота полости рта

Микробиота полости рта представляет собой важную часть микробиоты человека и включает, по разным оценкам, от несколько сотен до нескольких тысяч разнообразных видов.

Перечислим ключевые особенности микробиоты полости рта:

1. Разнообразие. По оценкам, в полости рта у человека встречается как минимум 700 видов микроорганизмов, по меньшей мере от 12 типов [73], включая даже археи.

2. Различное местонахождение: слюна, мягкие ткани, такие как слизистая оболочка и поверхность языка; зубной налет, расположенный в фиссурах, выше или ниже края десны, а также на зубных протезах или имплантатах.

3. Внутриротовое смещение: в то время как большинство из 700 видов предпочитают конкретные ниши в качестве среды обитания, некоторые из них встречаются в разных местах. Например, *Streptococcus mutans* обнаруживается в слюне, зубном налете, а также на языке.

4. Возрастные микробиологические изменения:

— возрастные изменения;

— изменения, связанные с появлением зубов, т.е. естественными твердыми поверхностями, или с введением искусственных твердых поверхностей, таких как ортодонтические устройства (брекет системы), имплантаты или протезы.

5. Цикличные изменения микробиоты полости рта — это процесс образования налета: изменение состава микробиоты в полости рта на зубных поверхностях начиная от 1-го дня (стрептококковое, факультативное) до 7-го дня (грамотрицательные бактерии, спирохеты и т.д., анаэробы), включая образование подсистем и так называемых комплексов.

6. Структура биопленки: зубной налет представляет собой уникальный пример микробных биопленок.

7. «Здоровье—болезнь» — высокое значение микрофлоры полости рта для здоровья: нормальная микробиота полости рта существенно отличается в сравнении с (i) микрофлорой кариеса, (ii) бактериями, связанными с периодонтитом, и (iii) в конечном итоге стоматитом (например, кандидозом полости рта).

Остановимся на каждом ключевом аспекте, характеризующем микробиоту полости рта, подробнее.

Разнообразие

Около 700 видов бактерий обитают во рту человека, и эти данные приводятся в ряде статей [74—77].

Около 50% этих видов (филотипов) еще не культивировались [75, 78]. Недавно выполненные с использованием технологии «454 Life Science» (основанной на принципе пиросеквенирования) генетические анализы обнаружили не менее 10 000 видовых биотипов в полости рта [79—81]. Несмотря на то что на эти цифры следует реагировать с осторожностью,

остается фактом, что в 10 раз больше видов было обнаружено с помощью обычного культивирования [81].

Месторасположение ротовой микробиоты

Слюна представляет собой «планктонную фазу» микробиоты полости рта. Подобно бактериальным лабораторным жидкостям слюна содержит до 10^9 микроорганизмов на 1 мл, которые непрерывно проглатываются. Поэтому около 5 г бактерий «ежедневно исчезают» в желудке. Таким образом, слюна не считается собственной микробиотой-резидентом, и количество бактерий в слюне в отличие от зубного налета не увеличивается [82]. Однако слюна является основным источником непрерывной бактериальной реколонизации разнообразных оральных мягких и твердых поверхностей.

Микробные посевные поверхности (участки слизистой оболочки), такие как губы, щеки, небо и язык, необходимо дифференцировать от поверхностей без шелушения — зубов, а также от поверхностей искусственных материалов для заполнения зубных фиссур, ортодонтических приборов, протезов, а также зубных имплантатов [81, 82].

Кроме того, в ротовой полости есть поверхности, где образуется только один слой бактерий, и которые регулярно подвергаются десквамации (щеки, небо), в то время как язык является местом скопления большинства бактерий ротовой полости. На поверхности языка поддерживается высокая бактериальная плотность и более разнообразная микробиота, чем на других поверхностях слизистой оболочки ротовой полости. Более 30% бактериальной популяции, обнаруживаемой молекулярными исследованиями, были обнаружены только на языке [82]. На любых поверхностях, где нет десквамации, начинает формироваться зубной налет, который соответствует всем критериям для образования микробной биопленки и подвергается последовательной цикличной смене бактерий. Такие биопленки формируются в разных местах:

— фиссурная биопленка (в полостях внутри зубов, приближающихся к зубной пульпе) — преобладают факультативные виды, особенно стрептококки, вызывающие фиссурный кариес, и в конечном счете эндодонтические проблемы;

— наддесневая биопленка (на зубной эмали, прилегающей к десне) содержит относящуюся к ее созреванию и толщине смесь факультативных и анаэробных видов, вызывающих неспецифическое воспаление десен (гингивит);

— только когда наддесневой налет существует достаточно длительное время, вызывая воспаление в десневой борозде, может возникнуть периодонтит из-за развития поддесневого налета. Этот тип биопленки содержит в основном анаэробные виды;

— зубной налет на искусственных поверхностях (например, зубные пломбы) напоминает, главным образом, наддесневой налет. Зубной налет может содержать *Candida* spp., что может быть причиной развития стоматита. Микробиота, относящаяся к периимплантному мукозиту (аналогичному гингивиту), и в конечном счете периимплантиту (аналогичному периодонтиту), еще недостаточно изучена.

Внутриротовое смещение: взаимный перенос

В то время как большинство из 700 видов предпочитают конкретные ниши в качестве среды обитания, некоторые из них могут встречаться в разных местах. Например, *Streptococcus mutans* обнаруживается в слюне, зубном налете, а также на языке. Данные стрептококки, а также другие виды перемещаются из одного места в полости рта в другое с определенным взаимоотношением. Считается, что соответствующий общий полуколичественный тест, оценивающий риск развития кариеса, основан на концентрации *S. mutans* в слюне [83]. Тем не менее клиницисту, проводящему тест, предлагается поместить и повернуть тестовую палочку на дорсальную поверхность языка [84], поэтому результаты испытаний отражают скорее количество *S. mutans* на языке. После подавления *S. mutans* с хлоргексидином может наблюдаться специфическая картина реколонизации [85]. Кроме того, известно, что *S. mutans* не могут быть полностью уничтожены из его среды обитания в полости рта. То же самое относится и к периопатогенам (грамотрицательным анаэробам). Большинство из этих видов колонизируют различные ниши в полости рта, например слизистую оболочку полости рта, языка, слюны, периодонтальных карманов и, кроме того, орофарингеальной области [86]. Конкретный пример представляет *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, который обнаруживается не только в над- и поддесневом налете, но также в слюне и на слизистых оболочках [87]. Эти данные имеют значение для терапевтических мер, поскольку внутриротовая транслокация периопатогенов может поставить под угрозу исход пародонтологического лечения [86].

Существует исследование, пытавшееся оценить тропность бактерий к периодонтальным условиям. Выяснено, что для спирохет предпочтительны поверхности языка и карманов, для *Porphyromonas gingivalis* — десневые карманы и слюна, а для *Prevotella intermedia* — только слюна [88].

Внутриротовая трансмиссия бактерий и возрастные микробиологические изменения

Разные точки зрения связаны с дифференциацией возрастных изменений: (i) действительно возрастные изменения и (ii) изменения из-за появления зубов, т.е. естественных твердых поверхностей, или создания ис-

кусственных твердых поверхностей: ортодонтических устройств, имплантов или протезов. На первый взгляд, микробита не меняется в течение 10-летий в возрастных когортах между 20 и менее 70 лет. Percival и соавт. (1991) не выявили возрастных изменений в связанных с кариесом *Streptococcus mutans* и спирохетах, связанных с периодонтитом [89]. Однако различия были обнаружены в возрастных группах старше 70 лет в отношении лактобактерий, стафилококков и дрожжей, число которых значительно увеличилось. Эти увеличения не были связаны с износом зубных протезов. Предполагалось, что за это изменение ответственны возрастные заболевания и многократное использование медикаментов, которые, как известно, уменьшают продукцию слюны, влияет на это и последующее подкисление полости рта [90]. Однако в этих исследованиях не учитывались дети и подростки. Кроме того, следует различать связанные с кариесом и периодонтитом микробиоты.

Что касается кариозных изменений, связанных с пунктом (ii), они имеют важное значение. Показательным примером является появление зубов в течение 6—7-го месяца жизни. Только тогда стрептококки, такие как *S. mutans* и *S. sobrinus*, способны колонизировать твердые поверхности эмали. Удивительно, но только через 1 год после этого может быть найдено и обозначено соответствующее «окно зараженности» [91] в возрасте от 19 до 31 мес.

В последующие годы жизни, например когда устанавливают брекеты (например, в Германии 45% из 12-летних и 58% из 15-летних подростков носят такие устройства) [92], новые искусственные поверхности способствуют значительному увеличению уровня бактерий, связанных с кариесом, таких как *S. mutans*. Когда используются протезы, может увеличиться *Candida* spp. [93, 94]. Соответствующая литература отражает неоднозначную картину. С одной стороны, описано, что рост *Candida* не связан с протезированием [89, 90], а с другой — «стоматит, связанный с использованием зубных протезов» стал стандартным термином в отношении этого аспекта в стоматологии у пожилых людей.

Также хорошо известно, что передача анаэробных бактерий, частично периопатогенов, происходит в течение 1-го года жизни у детей [95]. Например, *Veillonella* spp. и *P. melaninogenica* были обнаружены даже через 2 мес, тогда как *A. actinomycetemcomitans*, по-видимому, является «поздним колонизатором», возникающим в возрасте от 4 до 7 лет [95, 96].

Подобно *S. mutans* эти виды в основном передаются через материнскую слюну [95]. В одном конкретном случае сообщалось даже о переносе *A. actinomycetemcomitans* от собаки к ребенку [97]. Характер колонизации этих анаэробных групп даже зависит от появления первичного зуба [95]. Несмотря на то что эти виды не влияют на болезни внутриротовых твердых тканей, таких как эмаль, у детей от 2 до 12 лет часто регистрируются периопатогены [98].

Описана внутрисемейная передача [87, 99], особенно между супругами, где связанные с болезнями бактерии переносятся от больных членов семьи к здоровым [100, 101]. Было очевидно, что горизонтальная передача между супругами составляла от 14 до 60% для *A. actinomycetemcomitans* и от 30 до 75% для *P. gingivalis*, тогда как вертикальная трасмиссия оценивалась от 30 до 60% для *A. actinomycetemcomitans*, но наблюдалась только редкая вертикальная передача *P. gingivalis* [102]. Таким образом, вопрос о том, влияет ли этот феномен на результат лечения [103, 104], является одним из нерешенных вопросов.

После раннего детства не наблюдается никаких дальнейших изменений вплоть до полового созревания [95], в то время как во время и при достижении половой зрелости встречаются *Veillonella* spp., *Prevotella denticola* и *Prevotella melaninogenica* [105, 106]. Поскольку, как отмечалось ранее, некоторые члены микробиоты, связанные с периодонтитом, находятся под влиянием уровней гормонов человека [107, 108], многие исследователи ищут ассоциацию с уровнем тестостерона. Однако такие соотношения еще не установлены.

Специфической и частично забытой проблемой является периимплантационный мукозит и периимплантит (который называется «периодонтитом имплантата»). Поверхности имплантатов так же быстро колонизируются бактериями, как и зубы [109], однако на имплантатах, по-видимому, существуют разные колонизационные образцы по сравнению с зубами [110]. В целом существует лишь небольшое количество исследований, оценивающих микробиоту имплантатов, по сравнению с основной массой литературы по периодонтиту, что приводит к путанице. Описывается, что микробиота периимплантата очень похожа на микробиоту периодонта [111], но с некоторыми различиями [112]. Например, *Staphylococcus aureus* чаще встречается в случаях периимплантата [113], потому что данный микроб притягивается титановыми поверхностями [114].

Цикличные изменения микробиоты полости рта: формирование биопленки

Поскольку слюна часто проглатывается, формирование биопленки не происходит. Слюнные бактерии регулярно колонизируют клетки слизистой оболочки [115]. Несмотря на то что мягкие ткани представляют 80% поверхностей, подверженных бактериальной колонизации [116], клинических проблем, как правило, не возникает, потому что слизистые клетки подвергаются десквамации и проглатываются подобно слюне. Поэтому на поверхности слизистой оболочки образуется только непатогенный монослой. В отличие от нее твердые ткани сразу же покрываются «пленкой» [117, 118] (например, после тщательных мер по очистке зубов) и одновре-

менно колонизируются бактериями [119, 120]. После данного первого этапа микробиота биопленки постоянно изменяется изо дня в день [121—123]. В течение 7 дней развития стрептококковая «первичная флора» изменяется на анаэробное устойчивое сообщество. Из-за различных локализаций, а также разнообразных экзогенных факторов налет различной толщины и бактериального состава развивается не только в макроскопическом масштабе, но и на микроэкологическом уровне, что связано с парциальным давлением O_2, локальным pH, структурой матрицы и способностью использовать питательные вещества [123]. Таким образом, развиваются разнообразные подсистемы [124, 125]. Одним из примеров является локусспецифическая схема распределения тропных к периодонту микроорганизмов, как это описано в работе Tanner и соавт. (1998) [126].

Фазы развития биопленки

Формирование биопленки характеризуется сменой нескольких фаз. Это справедливо не только для стоматологических, но и для всех других естественных биопленок. Образование зубной биопленки может быть визуализировано, например, посредством конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (CLSM) на эмалевых плитах.

— Индукция: эта первая фаза характеризуется образованием вышеупомянутой пленки как «кондиционирующей пленки» или «связующей пленки» [127], но первые бактерии также иногда видны [128, 129].

— Накопление: этот второй шаг включает различные процессы, такие как бактериальная адгезия, бактериальный рост («плоская колонизация») и так называемое чувство кворума.

— Существование: третья фаза характеризуется равновесием между ростом и сопутствующим распадом с помощью так называемой эрозии биопленки и отторжением биопленки, в результате чего клетки и клеточные кластеры разрываются для оседания на других поверхностях.

Последовательные события в микробиоте полости рта были подтверждены для поддесневого налета в работах S. Socransky и соавт. (1998) и A. Haffajee и соавт. (1999) [130, 131]. Используя методы молекулярной биологии, авторы оценили и сгруппировали всех разнообразных бактериальных «обитателей» из 13 000 образцов бляшек в так называемых комплексах. Было показано, что один «желтый комплекс» состоит в основном из стрептококков, которые, по мнению других авторов [120, 121], представляют самых ранних колонизаторов. Во втором «оранжевом комплексе» были сгруппированы разные виды, наиболее важным из которых был *Fusobacterium nucleatum*. Этот вид обладает высокой способностью коагулировать с другими бактериями [132]. Этот последний комплекс, состоящий из *P. gingivalis, Tannerella forsythus* и *Treponema denticola*, был силь-

но связан с поддержанием и обострением периодонтита. Интересно отметить, что *F. nucleatum* оказался наиболее распространенным видом анаэробов во рту младенцев в возрасте 1 года [95], этот факт отлично сочетается с концепцией решающей роли *F. nucleatum* в межродовом коагрегировании и образовании биопленки [133]. Происходит переход от преимущественно факультативных видов (в частности, к кариесу зубов) к все более и более анаэробному сообществу, которое ответственно за этиологию гингивита и периодонтита [121, 125, 130, 131].

Зубной налет: типичная биопленка

Существует несколько определений термина «биопленка», например, «прикрепленные к матрице бактериальные популяции, прилипающие друг к другу и/или к наружной или внутренней поверхности» [134, 135].

«Биопленка будет образовываться на любой поверхности, которая подвергается воздействию микробов, воды и небольшого количества питательного вещества» [136]. Биопленка представляет собой бактериальные агрегаты, обычно существующие как тесно связанные сообщества, которые прилипают к различным естественным или искусственным поверхностям, обычно в водной среде с достаточной концентрацией питательных веществ для поддержания метаболических потребностей микробиоты [137]. В этом отношении зубной налет демонстрирует общие характеристики биопленок [138, 139]. Кроме того, как уже упоминалось, он содержит множество бактериальных видов и, следовательно, является чрезвычайно гетерогенным [81, 139].

Перспективы дальнейшего изучения микробиоты полости рта

Основной вопрос — поддержание должного состояния микробиоты полости рта. Пробиотики являются промоторами естественной микробиоты, например после введения антибиотиков. Между тем многочисленные пробиотические продукты, содержащие бактерии, такие как лактобациллы или *E. faecalis*, являются коммерчески доступными и широко используются для поддержания здоровья. С точки зрения стоматологии колонизация полости рта пробиотическими бактериями опасна, поскольку они способны ферментировать сахара. Это приводит к образованию кислоты, что вызывает растворение эмали и развитие кариеса. Этот фактор, а также вопрос о том, могут ли пробиотические бактерии проживать и сохраняться в ротовой биопленке, должны быть исследованы. Самые последние исследования показывают, что пробиотические бактерии, такие как лактобактерии, не будут преобладать в пероральной биопленке, но могут значительно подавить *S. mutans* spp. [140].

Таким образом, микробиота является важной частью нашей полости рта. Однако когда эта чувствительная экосистема выходит из равновесия либо путем перегрузки, либо слабой иммунной системы, это становится проблемой для местного или системного здоровья. Таким образом, наиболее распространенной стратегией и «золотым стандартом» для профилактики кариеса, гингивита и периодонтита являются механическое удаление этих биопленок с зубов, пломбирование или протезирование, ежедневная чистка зубов и регулярное посещение стоматолога. Это также гарантирует, что биопленки, которые начинают формироваться в течение нескольких минут после удаления, превращаются только в фазу ранней, тонкой неанаэробной биопленки.

8. Заключение

Микробиота различных органов, локусов организма разнообразна и имеет уникальные генетически детерминированные признаки. Обращает на себя внимание пока еще малое количество клинических испытаний пробиотиков, несмотря на широкую их распространенность. Можно выделить несколько исследовательских групп, ведущих работу по всестороннему изучению микробиоты полости рта. Особое внимание уделяется значению рационального подхода к гигиеническим процедурам. Избыточное применение в детском возрасте санитарно-гигиенических процедур в целом, средств борьбы с микрофлорой желудочно-кишечного тракта, высокоуглеводная диета, несбалансированное питание, отсутствие грудного вскармливания приводят к стойкому изменению микробиоты полости рта, кишечника и кожи в дальнейшем. У взрослых людей большие физические нагрузки (например, тренировки), декомпенсированное утомление, нейроэндокринные и иммунные нарушения, несбалансированное питание, стресс, нерациональное использование низкопитательных диет могут приводить к трансформации сапрофитирующих кокков, комменсальной флоры в патогенную и развитию заболеваний кожи. Изменение физико-химических характеристик кожной среды вследствие воздействия очищенной воды, воды плавательных бассейнов также приводит нарушению микробиоты кожи и отнесено к риску заболеваний кожи с избыточным ростом патогенной грибковой флоры. Применение пробиотиков позволяет предупредить развитие дисбиоза, замедляет темпы возрастных изменений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lederberg J. «Ome sweet» omics — a genealogical treasury of words. *The Scientist.* 2001;15(7)8.
2. Jason Lloyd-Price, Galeb Abu-Ali, Curtis Huttenhower. The healthy human microbiome. *Genome Med.* 2016;8:51.
https://doi.org/10.1186/s13073-016-0307-y
3. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(suppl 1):4586-4591.
https://doi.org/10.1073/pnas.1000097107
4. Biagi E, Candela M, Turroni S. Ageing and gut microbes: perspectives for health maintenance and longevity. *Pharmacol Res.* 2013;69:11-20.
https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.10.005
5. Li H, Limenitakis JP, Fuhrer T, et al. The outer mucus layer hosts a distinct intestinal microbial niche. *Nat Commun.* 2015;6:8292.
https://doi.org/10.1038/ncomms9292
6. Hooper LV, Macpherson AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:159-169.
https://doi.org/10.1038/nri2710
7. Larsson JMH, Karlsson H, Crespo JG, Johansson MEV, Eklund L, Sjövall H, et al. Altered o-glycosylation profile of MUC2 mucin occurs in active ulcerative colitis and is associated with increased inflammation. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:2299-2307.
https://doi.org/10.1002/ibd.21625
8. Khoruts A, et al. Inflammatory bowel disease affects the outcome of fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016.
https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.02.018
9. Carbonero F, Benefiel AC, Alizadeh-Ghamsari AH, Gaskins HR. Microbial pathways in colonic sulfur metabolism and links with health and disease. *Front Physiol.* 2012;3:448.
https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00448
10. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB, Bajaj JS. Bile acids and the gut microbiome. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30:332-338.
https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000057
11. Dominguez-Salas P, Moore SE, Cole D, et al. DNA methylation potential: dietary intake and blood concentrations of one-carbon metabolites and cofactors in rural African women. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(6):1217-1227.
https://doi.org/10.3945/ajcn.112.048462
12. Kalhan SC. Concluding remarks. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2013;74:225-232.
https://doi.org/10.1159/000348779
13. Anderson JL, Edney RJ, Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(6):503-516.
https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05220.x
14. Schaible TD, Harris RA, Dowd SE, et al. Maternal methyl-donor supplementation induces prolonged murine offspring colitis susceptibility in association with mucosal epigenetic and microbiomic changes. *Hum Mol Genet.* 2011;20(9):1687-1696.
https://doi.org/10.1093/hmg/ddr044
15. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011;472(7341):57-63.
https://doi.org/10.1038/nature09922
16. Wang Z, Tang WH, Buffa JA, et al. Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide. *Eur Heart J.* 2014;35(14):904-910.
https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu002
17. Hassan YI, Zempleni J. A novel, enigmatic histone modification: biotinylation of histones by holocarboxylase synthetase. *Nutr Rev.* 2008;66(12):721-725.
https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00127.x

18. Zempleni J, Chew YC, Hassan YI, Wijeratne SS. Epigenetic regulation of chromatin structure and gene function by biotin: are biotin requirements being met? *Nutr Rev.* 2008;66(suppl 1):46-48. https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00073.x
19. Marmorstein R. Protein modules that manipulate histone tails for chromatin regulation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001;2(6):422-432.
20. Nakamura T, Pluskal T, Nakaseko Y, Yanagida M. Impaired coenzyme A synthesis in fission yeast causes defective mitosis, quiescence-exit failure, histone hypoacetylation and fragile DNA. *Open Biol.* 2012;2(9):120117. https://doi.org/10.1098/rsob.120117
21. Cai L, Sutter BM, Li B, Tu BP. Acetyl-CoA induces cell growth and proliferation by promoting the acetylation of histones at growth genes. *Mol Cell.* 2011;42(4):426-437. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.05.004
22. Blottière HM, Buecher B, Galmiche JP, Cherbut C. Molecular analysis of the effect of short-chain fatty acids on intestinal cell proliferation. *Proc Nutr Soc.* 2003;62(1):101-106.
23. Davie JR. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *J Nutr.* 2003;133(7 suppl):2485-2493.
24. Waldecker M, Kautenburger T, Daumann H et al. Inhibition of histone-deacetylase activity by short-chain fatty acids and some polyphenol metabolites formed in the colon. *J Nutr Biochem.* 2008;19(9):587-593.
25. Cook SI, Sellin JH. Review article: short chain fatty acids in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12(6):499-507.
26. Cummings JH, Englyst HN. Fermentation in the human large intestine and the available substrates. *Am J Clin Nutr.* 1987;45(5 suppl):1243-1255.
27. McBurney MI, Thompson LU. Fermentative characteristics of cereal brans and vegetable fibers. *Nutr Cancer.* 1990;13(4):271-280.
28. Latham T, Mackay L, Sproul D, et al. Lactate, a product of glycolytic metabolism, inhibits histone deacetylase activity and promotes changes in gene expression. *Nucleic Acids Res.* 2012;40(11):4794-4803. https://doi.org/10.1093/nar/gks066
29. Afanas'ev I. New nucleophilic mechanisms of ros-dependent epigenetic modifications: comparison of aging and cancer. *Aging Dis.* 2013;5(1):52-62. https://doi.org/10.14336/AD.2014.050052
30. Li L, Liu D, Bu D, et al. Brg1-dependent epigenetic control of vascular smooth muscle cell proliferation by hydrogen sulfide. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1833(6):1347-1355. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2013.03.002
31. Beloborodova N, Bairamov I, Olenin A, et al. Effect of phenolic acids of microbial origin on production of reactive oxygen species in mitochondria and neutrophils. *J Biomed Sci.* 2012;19:89. https://doi.org/10.1186/1423-0127-19-89
32. Avalos JL, Bever KM, Wolberger C. Mechanism of sirtuin inhibition by nicotinamide: altering the NAD(+) cosubstrate specificity of a Sir2 enzyme. *Mol Cell.* 2005;17(6):855-868.
33. Denu JM. Vitamin B_3 and sirtuin function. *Trends Biochem Sci.* 2005;30(9):479-483.
34. Sun CY, Chang SC, Wu MS. Suppression of Klotho expression by protein-bound uremic toxins is associated with increased DNA methyltransferase expression and DNA hypermethylation. *Kidney Int.* 2012;81(7):640-650. https://doi.org/10.1038/ki.2011.445
35. Ly A, Lee H, Chen J, et al. Effect of maternal and postweaning folic acid supplementation on mammary tumor risk in the offspring. *Cancer Res.* 2011;71(3):988-997. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2379
36. Kanai Y, Hirohashi S. Alterations of DNA methylation associated with abnormalities of DNA methyltransferases in human cancers during transition from a precancerous to a malignant state. *Carcinogenesis.* 2007;28(12):2434-2442.
37. Wang L, Chang J, Varghese D, et al. A small molecule modulates Jumonji histone demethylase activity and selectively inhibits cancer growth. *Nat Commun.* 2013;4:2035. https://doi.org/10.1038/ncomms3035

38. Arenz S, Rückerl R, Koletzko B, von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity — a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(10):1247-1256.
39. Zhang TY, Labonté B, Wen XL, et al. Epigenetic mechanisms for the early environmental regulation of hippocampal glucocorticoid receptor gene expression in rodents and humans. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(1):111-123. https://doi.org/10.1038/npp.2012.149
40. Wu H, Zhang Y. Reversing DNA methylation: mechanisms, genomics, and biological functions. *Cell*. 2014;156(1-2):45-68. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.019
41. Rueda-Clausen CF, Morton JS, Davidge ST. The early origins of cardiovascular health and disease: who, when, and how. *Semin Reprod Med*. 2011;29(3):197-210.
42. Wolfe AJ, Hsueh YC, Blanden AR, et al. Interrogating Detergent Desolvation of Nanopore-Forming Proteins by Fluorescence Polarization Spectroscopy. *Anal Chem*. 2017;89(15):8013-8020. https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b01339
43. Brubaker L, Wolfe AJ. The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders. *Ann Transl Med*. 2017;5(2):34. https://doi.org/10.21037/atm.2016.11.62
44. Thomas-White KJ, Hilt EE, Fok C, et al. Incontinence medication response relates to the female urinary microbiota. *Int Urogynecol J*. 2016;27:723-733. https://doi.org/10.1007/s00192-015-2847-x
45. Pearce MM, Hilt EE, Rosenfeld AB, et al. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence. *MBio*. 2014;5:01283-14. https://doi.org/10.1128/mBio.01283-14
46. Aroutcheva A, Gariti D, Simon M, et al. Defense factors of vaginal lactobacilli. *Am J Obstetric Gynecol*. 2001;185:375-399. https://doi.org/10.1067/mob.2001.115867
47. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLOS ONE*. 2010;5:e8578.
48. Venkataraman A, Bassis CM, Beck JM, Young VB, Curtis JL, et al. Application of a neutral community model to assess structuring of the human lung microbiome. *MBio*. 2015;6:e02284-14.
49. Gleeson K, Eggli DF, Maxwell SL. Quantitative aspiration during sleep in normal subjects. *Chest*. 1997;111:1266-1272.
50. Segal LN, Alekseyenko AV, Clemente JC, Kulkarni R, Wu B, et al. Enrichment of lung microbiome with supraglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation. *Microbiome*. 2013;1:19.
51. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014;6:237.
52. Morris A, Beck JM, Schloss PD, et al. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(10):1067-1075. https://doi.org/10.1164/rccm.201210-1913OC
53. Lu LJ, Liu J. Human Microbiota and Ophthalmic Disease. *Yale J Biol Med*. 2016;89(3):325-330.
54. Ueta M, Kinoshita S. Innate immunity of the ocular surface. *Brain Res Bull*. 2010;81:219-228.
55. Dong BJ, Iovieno A, Bates B, et al. Diversity of Bacteria at Healthy Human Conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5408-5413.
56. Lee SH, Jung JY, Kim JC. Comparative Ocular Microbial Communities in Humans with and without Blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(9):5585-5593.
57. Graham JE, et al. Ocular pathogen or commensal: a PCR-based study of surface bacterial flora in normal and dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;8:5616-5623.
58. Larkin LJ. Quantitative Alterations of the Commensal Eye Bacteria in Contact Lens Wear. *Eye (Lond)*. 1991;5(Pt 1):70-74.

59. Dave SB, Toma HS, Kim SJ. Changes in ocular flora in eyes exposed to ophthalmic antibiotics. *Ophthalmology.* 2013;120:937-941.
60. Yin VT, et al. Antibiotic resistance of ocular surface flora with repeated use of a topical antibiotic after intravitreal injection. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:456-461.
61. Belkaid Y, Segre JA. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science.* 2014;346(6212):954-959. https://doi.org/10.1126/science.1260144
62. James AG, Austin CJ, Cox DS, et al. Microbiological and biochemical origins of human axillary odour. *FEMS Microbiol Ecol.* 2013;83(3):527-540. https://doi.org/10.1111/1574-6941.12054
63. Zaborova VA, Arzumanin VG, Artemyeva TA, Butovchenko LM, Gurevich KG, Terekhova MV., Shkurnikov MYu. Species variety of staphylococcal microflora of the skin in athletes engaged in water sports. Bulletin of Experementol Biology and Medicine. 2011; 151(6): 738-740.
64. Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:679-691.
65. Grice EA, Kong HH, Conlan S, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science.* 2009;324(5931):1190-1192. https://doi.org/10.1126/science.1171700
66. Batra R, Boekhout T, Gucho E. Malassezia Baillon, emerging clinical yeasts. *FEMS Yeast Res.* 2005;5:12:1101-1113.
67. Kesavan S, Holland KT, Cunliffe WJ, Ingham E. The effects of lipid extraction on the immunomodulatory activity of Malassezia species *in vitro*. *Med Mycol.* 2000 Jun; 38(3):239-247.
68. Cogen AL, Nizet V, Gallo RL. *Staphylococcus epidermidis* functions as a component of the skin innate immune system by inhibiting the pathogen Group A *Streptococcus. J Invest Dermatol.* 2007;127:131.
69. Statement on questions and answers about methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in schools. Centers for Disease Control and Prevention Web site. Accessed October 13, 2008. http://www.cdc.gov/Features/MRSAinSchools.html
70. Simons H, Alcabes P. A model for surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Public Health Rep.* 2008;123(1):21-29.
71. Marinelli LJ, et al. Propionibacterium acnes bacteriophages display limited genetic diversity and broad killing activity against bacterial skin isolates. *mBio.* 2012;3.
72. Bandara HM, et al. *Pseudomonas aeruginosa* inhibits in-vitro *Candida* biofilm development. *BMC microbiology.* 2010;10:125.
73. Wade WG. Detection and culture of novel oral Bacteria. In: Jakubovics N.S., Palmer R.J.Jr. (eds). *Oral microbial ecology — current research and new perspectives.* Norfolk: Caister Academic Press; 2013.
74. Moore WE, Moore LV. The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol.* 2000;1994;5:66-77.
75. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, et al. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol.* 2005;43(11):5721-5732.
76. Bik EM, Long CD, Armitage GC, et al. Bacterial diversity in the oral cavity of 10 healthy individuals. *ISME J.* 2010;4(8):962-974. https://doi.org/10.1038/ismej.2010.30
77. Liu B, Faller LL, Klitgord N, et al. Deep sequencing of the oral microbiome reveals signatures of periodontal disease. *PLoS One.* 2012;7(6):e37919. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037919
78. Marsh PD. Dental plaque: biological significance of a biofilm and community life-style. *J Clin Periodontol.* 2005;32(suppl 6):7-15.
79. Keijser BJ, Zaura E, Huse SM, et al. Pyrosequencing analysis of the oral microflora of healthy adults. *J Dent Res.* 2008;87(11):1016-1020.
80. Voelkerding KV, Dames SA, Durtschi JD. Next-generation sequencing: from basic research to diagnostics. *Clin Chem.* 2009;55(4):641-658. https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.112789

81. Zaura E, Keijser BJ, Huse SM, Crielaard W. Defining the healthy «core microbiome» of oral microbial communities. *BMC Microbiol.* 2009;9:259. https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-259
82. Marsh PD, Martin MV, Lewis MAO, Williams DW. Oral microbiology, 5th ed. Churchill Livingstone Elsevier, Edinburgh. 2009, 2010, 2013.
83. Beighton D. A simplified procedure for estimating the level of *Streptococcus mutans* in the mouth. *Br Dent J.* 1986;160(9):329-330.
84. Schlagenhauf U, Pommerencke K, Weiger R. Influence of toothbrushing, eating and smoking on Dentocult SM *Strip mutans* test scores. *Oral Microbiol Immunol.* 1995;10(2):98-101.
85. Emilson CG, Lindquist B, Wennerholm K. Recolonization of human tooth surfaces by *Streptococcus mutans* after suppression by chlorhexidine treatment. *J Dent Res.* 1987;66(9):1503-1508.
86. Quirynen M, De Soete M, Dierickx K, van Steenberghe D. The intra-oral translocation of periodontopathogens jeopardises the outcome of periodontal therapy. A review of the literature. *J Clin Periodontol.* 2001;28(6):499-507.
87. Petit MD, van Steenbergen TJ, Timmerman MF, et al. Prevalence of periodontitis and suspected periodontal pathogens in families of adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 1994;21(2):76-85.
88. van der Velden U, Abbas F, Armand S, et al. The effect of sibling relationship on the periodontal condition. *J Clin Periodontol.* 1993;20(9):683-690.
89. Percival RS, Challacombe SJ, Marsh PD. Age-related microbiological changes in the salivary and plaque microflora of healthy adults. *J Med Microbiol.* 1991;35(1):5-11.
90. Kraneveld EA, Buijs MJ, Bonder MJ, et al. The relation between oral *Candida* load and bacterial microbiome profiles in Dutch older adults. *PLoS One.* 2012;7(8):e42770. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042770
91. Caufield PW, Cutter GR, Dasanayake AP. Initial acquisition of mutans streptococci by infants: evidence for a discrete window of infectivity. *J Dent Res.* 1993;72(1):37-45.
92. Micheelis W, Schiffner U, Hoffmann T, Kerschbaum T, John MT. Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV). Deutscher Zahnärzte Verlag, Köln. 2006.
93. Gendreau L, Loewy ZG. Epidemiology and etiology of denture stomatitis. *J Prosthodont.* 2011;20(4):251-260. https://doi.org/10.1111/j.1532-849X.2011.00698.x
94. Salerno C, Pascale M, Contaldo M, et al. *Candida*-associated denture stomatitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16(2):139-143.
95. Könönen E. Oral colonization by anaerobic bacteria during childhood: role in health and disease. *Oral Dis.* 1999;5(4):278-285.
96. Alaluusua S, Asikainen S. Detection and distribution of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in the primary dentition. *J Periodontol.* 1988;59(8):504-507.
97. Preus HR, Olsen I. Possible transmittance of *A. actinomycetemcomitans* from a dog to a child with rapidly destructive periodontitis. *J Periodontal Res.* 1988;23(1):68-71.
98. Okada M, Hayashi F, Nagasaka N. PCR detection of 5 putative periodontal pathogens in dental plaque samples from children 2 to 12 years of age. *J Clin Periodontol.* 2001;28(6):576-582.
99. Alaluusua S, Asikainen S, Lai CH. Intrafamilial transmission of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Periodontol.* 1991;62(3):207-210.
100. Offenbacher S, Olsvik B, Tonder A. The similarity of periodontal microorganisms between husband and wife cohabitants. Association or transmission? *J Periodontol.* 1985;56(6):317-323.
101. Saarela M, von Troil-Lindén B, Torkko H, et al. Transmission of oral bacterial species between spouses. *Oral Microbiol Immunol.* 1993;8(6):349-354.
102. Van Winkelhoff AJ, Boutaga K. Transmission of periodontal bacteria and models of infection. *J Clin Periodontol.* 2005;32(suppl 6):16-27.
103. von Troil-Lindén B, Alaluusua S, Wolf J, et al. Periodontitis patient and the spouse: periodontal bacteria before and after treatment. *J Clin Periodontol.* 1997;24(12):893-899.

104. Kleinfelder JW, Müller RF, Lange DE. Intraoral persistence of Actinobacillus actinomycetemcomitans in periodontally healthy subjects following treatment of diseased family members. *J Clin Periodontol.* 1999;26(9):583-589.
105. Gusberti FA, Mombelli A, Lang NP, Minder CE. Changes in subgingival microbiota during puberty. A 4-year longitudinal study. *J Clin Periodontol.* 1990;17(10):685-692.
106. Moore WE, Burmeister JA, Brooks CN, et al. Investigation of the influences of puberty, genetics, and environment on the composition of subgingival periodontal floras. *Infect Immun.* 1993;61(7):2891-2898.
107. Kornman KS, Loesche WJ. The supragingival microbial fl ora during pregnancy. *J Periodontal Res.* 1980;15:111-112.
108. Jensen J, Liljemark W, Bloomquist C. The effect of female sex hormones on subgingival plaque. *J Periodontol.* 1981;52:599-602.
109. Fürst MM, Salvi GE, Lang NP, Persson GR. Bacterial colonization immediately after installation on oral titanium implants. *Clin Oral Implants Res.* 2007;18:501-508.
110. Salvi GE, Fürst MM, Lang NP, Persson GR. One year bacterial colonization patterns of Staphylococcus arueus and other bacteria at implants and adjacent teeth. *Clin Oral Implants Res.* 2008;19:242-248.
111. Leonhardt A, Adolfsson B, Lekholm U, et al. A longitudinal microbiological study on osseointegrated titanium implants in partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res.* 1993;4:113-120.
112. Persson GR, Renvert S. Cluster of bacteria associated with peri-implantitis. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2014;16(6):783-793.
https://doi.org/10.1111/cid.12052
113. Rams TE, Feik D, Slots J. Staphylococci in human periodontal diseases. *Oral Microbiol Immunol.* 1990;5:29-32.
114. Harris LG, Richards RG. Staphylococcus aureus adhesion to different treated titanium surfaces. *J Mater Sci Mater Med.* 2004;15:311-314.
115. Slots J, Gibbons RJ. Attachment of Bacteroides melaninogenicus subsp. assaccharolyticus to oral surfaces and its possible role in colonization of the mouth and of periodontal pockets. *Infect Immun.* 1978;19:254-264.
116. Collins LMC, Dawes C. The surface area of the adult human mouth and thickness of the salivary film covering the teeth and oral mucosa. *J Dent Res.* 1987;66:1300-1302.
117. Sönju T. Pellicle — formation, composition and possible role. Chapter 4. In: Thylstrup A., Fejerskov O. (eds). Textbook of cariology. *Munksgaard.* 1987; 1st edition:46-55.
118. Hannig M. Transmission electron microscopic study of in vivo pellicle formation on dental restorative materials. *Eur J Oral Sci.* 1997;105:422-433.
119. Rönström A, Edwardsson S, Attström R. Streptococcus sanguis and Streptococcus salivarius in early plaque formation on plastic fi lms. *J Periodontol Res.* 1977;12:331-339.
120. Kolenbrander PE, London J. Adhere today, here tomorrow: oral bacterial adherence. *J Bacteriol.* 1993;175:3247-3252.
121. Theilade E, Wright WH, Jensen SB, Löe H. Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *J Periodontol Res.* 1966;1:1-13.
122. Ritz HL. Microbial population shifts in developing human dental plaque. *Arch Oral Biol.* 1967;12:1561-1568.
123. Marsh PD. Microbial succession in relation to enamel demineralisation. *Microb Ecol Health Dis.* 1990;3:5:1-3.
124. Garlichs UA, Brandau H, Bössmann K. Histotopochemical determination of metabolic activity of carbohydrate metabolism in plaque from sound and carious enamel. *Caries Res.* 1974;8:234-248.
125. Van Palenstein Helderman WH. Longitudinal microbial changes in developing human supragingival and subgingival dental plaque. *Archs Oral Biol.* 1981;26(1):7-12.
126. Tanner A, Maiden MFJ, Macuch PJ, et al. Microbiota of health, gingivitis, and initial periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1998;25:85-98.

127. Busscher HJ, van der Mei HC. Physico-chemical interactions in initial microbial adhesion and relevance for biofi lm formation. *Adv Dent Res.* 1997;11:24-32.
128. Marsh PD, Bradshaw DJ. Dental plaque as a biofilm. *J Ind Microbiol.* 1995;15:169-175.
129. Hannig M. Ultrastructural investigation of pellicle morphogenesis at two different intraoral sites during a 24-h period. *Clin Oral Invest.* 1999;3:88-95.
130. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, et al. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998;25:134-144.
131. Haffajee AD, Socransky SS, Feres M, Ximenez-Fyvie LA. Plaque microbiology in health and disease. In: Newman H.N., Wilson M. (eds). *Dental plaque revisited. B*ioLine, Antony Rowe Ltd, Chippenham. 1999;255-282.
132. Kolenbrander PE, Andersen RN, Clemans DL et al. Potential role of functionally similar coaggregation mediators in bacterial succession. In: Newman H.N., Wilson M. (eds). *Dental plaque revisited.* BioLine, Antony Rowe Ltd, Chippenham. 1999;171-186.
133. Kolenbrander PE, Andersen RN, Moore LHV. Coaggregation of Fusobacterium nucleatum, Selenomonas fl ueggei, Selenomonas infelix, Selenomonas noxia, and Selenomonas sputigena with strains from 11 genera of oral bacteria. *Infect Immun.* 1989;57:3194-3203.
134. Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, et al. Microbial biofi lms. *Ann Rev Microbiol.* 1995;49:711-745.
135. Costerton JW, Lewandowski Z. The biofilm lifestyle. *Adv Dent Res.* 1997;11:192-195.
136. Wimpenny JWT. The validity of models. *Adv Dent Res.* 1997;11:150-159.
137. Listgarten MA. Formation of dental plaque and other oral biofi lms. In: Newman H.N., Wilson M. (eds). *Dental plaque revisited.* BioLine, Antony Rowe Ltd, Chippenham. 1999;187-210.
138. Wimpenny J, Manz W, Szewzyk U. Heterogeneity in biofilms. *FEMS Microbiol Rev.* 2000;24:661-671.
139. Costerton JW, Cook G, Lamont R. The community architecture of biofi lms: dynamic structures and mechanisms. In: Newman H.N., Wilson M. (eds). *Dental plaque revisited.* BioLine, Antony Rowe Ltd, Chippenham. 1999;5-14.
140. Al-Ahmad A, Hellwig E, Follo M, Auschill TM, Arweiler NB. *Probiotic lactobacilli do not integrate into oral biofi lm in situ.* In: The ESCMID Study Group for Biofi lms meeting. Rome. 2014.

Глава 4

Никонов Е.Л., Гуревич К.Г.

Роль пробиотиков и микробиоты в процессе пищеварения, метаболизме нутриентов, гормонов, а также в поддержании здорового гормонального фона

1. Введение

По определению ВОЗ, пробиотики — это «живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина». Также используется термин «пребиотики», под которым обычно понимают субстанции, которые стимулируют нормальную микрофлору кишечника и/или тормозят патологическую. Законодательно не решен вопрос об отнесении про- и пребиотиков к лекарственным препаратам, биологически активным добавкам или пищевым продуктам. Причем эти разногласия существуют как в российском, так и зарубежных законодательствах. Главными условиями отнесения биопрепарата к пробиотикам являются: непатогеность, нетоксичность, стабильность состава в течение срока хранения, содержание живых клеток, которые выживают в кишечнике, не угнетая нормальную микрофлору и обладая антагонизмом к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам. При этом следует помнить, что наиболее агрессивной средой для пробиотика, как правило, является желудочный сок. Многие биопрепараты, содержащие живые бактерии, в результате прохождения через желудок под действием соляной кислоты фактически из пробиотика превращаются в пребиотик. При этом специфические эффекты в первую очередь оказывают цитозин-фосфат-гуанозиновые последовательности ДНК погибших бактериальных клеток. Данные последовательности распознаются антигенпрезентирующими клетками и вызывают иммунные эффекты. Некоторые авторы также описывают препараты под названием «психобиотики», подразумевая под этим термином про- и пребиотические комбинации, которые при применении в терапевтических дозах способны менять поведение человека.

2. Выработка биологически активных аминов

Механизмы влияния микробиоты и пробиотиков на ЦНС и эндокринную систему связаны с выработкой молочной кислоты, аммиака, короткоцепочечных жирных кислот и ряда нейротрансмиттеров и их анало-

гов. Некоторые авторы сообщают о способности бактерий контролировать уровень нейротрансмиттеров, гормонов через Toll-подобные рецепторы и белки теплового шока [1].

D-лактат является продуктом микробной ферментации углеводов. Обычно его избыток наблюдается при частичной или полной резекции тонкого кишечника, однако это может быть следствием и других абдоминальных операций или же гиперпроницаемости кишечника. У пациентов с нейрокогнитивной дисфункцией в стуле было обнаружено повышение уровня бактерий, продуцирующих D-лактат [2]. Добавление ячменя сопровождалось повышением содержания в стуле молочнокислых бактерий, принадлежащих к родам *Lactobacillus* и *Streptococcus*, что было связано с увеличением концентрации D-лактата. Повышение проницаемости кишечника для D-лактата или его повышенная продукция способны оказывать прямое или косвенное нейротоксическое действие, что способствует хронической усталости [3, 4]. Пробиотики и пребиотики могут ограничить производство D-молочной кислоты в кишечнике, но их следует выбирать осторожно. Некоторые виды *Lactobacillus* активно синтезируют D-лактат, а их сочетание в продуктах питания с бета-глюканом (находящимся в овсе и ячмене) может увеличить проницаемость кишечника. Доказано, что бифидобактерии, а также галакто- или фруктоолигосахариды способствуют преобладанию ацетата над лактатом в качестве конечного продукта окисления углеводов микробиотой.

Аммиак — нейротоксин, продуцируемый в кишечном тракте из мочевины под действием бактериальной уреазы. Аммиак не только обладает прямыми нейротоксическими свойствами, но и изменяет функцию гематоэнцефалического барьера, тормозит синтез серотонина и допамина и стимулирует выработку патологического нейротрансмиттера октопамина. Уровень бактерий, продуцирующих уреазу, коррелирует с когнитивной дисфункцией у пациентов с циррозом. Напротив, изменение микробиоты кишечника с помощью пробиотиков уменьшает степень выраженности когнитивной дисфункции у пациентов с циррозом [5, 6].

Короткоцепочечные жирные кислоты в своей цепи содержат от двух до четырех атомов углерода (ацетат, пропионат и бутират). Они образуются путем бактериальной ферментации неперевариваемых углеводов в толстой кишке. Пропионовая кислота ингибирует NFkB и тем самым повышает чувствительность к инсулину. Кроме того, короткоцепочечные жирные кислоты действуют, по меньшей мере, на две системы молекулярной сигнализации: деацетилирование гистонов и рецепторы, связанные с G-белком. Ацетилирование и деацетилирование гистоновых белков являются фундаментальным процессом в эпигенетической регуляции экспрессии генов. Через G-белки симпатических ганглиев человека пропионовая кислота повышает уровень основного обмена, что может рассма-

триваться как профилактика развития ожирения [7]. Однако, несмотря на доказательства противовоспалительных эффектов пропионовой кислоты и рекомендации некоторых исследователей о том, что увеличение синтеза пропионовой кислоты в толстой кишке может иметь терапевтическое значение для профилактики метаболических нарушений, изучаются потенциальные нейротоксические эффекты проприоната. Так, патологические изменения в мозге животных, подвергшихся воздействию пропионовой кислоты при внутрижелудочковом введении, были идентичны аномалиям, обнаруженным в мозге аутичных детей и взрослых: истощение глутатиона и увеличение маркеров окислительного стресса сопровождалось нейровоспалением. У бутирата найдены сходные, но гораздо более мягкие эффекты [8, 9]. Более того, в стуле аутичных детей уровень коротокоцепочечных жирных кислот повышен. Предполагается, что данный эффект может быть связан с клостридиями, которые часто высеваются из стула детей с аутизмом. По сравнению с грудным молоком искусственные смеси для вскармливания грудных детей увеличивают концентрацию пропионата и бутирата в фекалиях [10].

Участие бактерий в синтезе гормонов и нейротрансмиттеров активно изучается **(см. таблицу)**. Некоторые *Lactobacillus* синтезируют ацетилхолин и гамма-аминобутират (ГАМК), *Bifidobacterium* — GABA, *Escherichia* — норадреналин, серотонин и допамин, стрептококк и *Enterococcus* — серотонин; *Bacillus* — норадреналин и допамин [11].

Основные биологически активные амины, синтезируемые микробиотой [15]

Микроорганизм	Биологически активные вещества	Физиологический эффект
Lactobacillus spp., *Enterococcus*	Гистамин	Гипотензия, аллергия
Enterococcus faecalis	Тирамин	Гипертензия, головная боль
	В-фенилэтиламин	Контроль чувства голода и насыщения
Bacillus	Дофамин	Множественные
Bacillus, Escherichia coli	Норадреналин	Множественные
Bifidobacteria	Меланотонин	Расслабление гладкой мускулатуры, регуляция сна и бодрствования
Lactobacillus bulgaricus, Streptococcus, Escherichia coli	Серотонин	Множественные
Corynebacterium glutamycum, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus paracasei, Lactococcus lactis	Глутамин	Множественные
Escherichia coli, Pseudomonas	GABA	Миорелаксация, анксиолитическое действие

Стресс-воздействие на организм хозяина уменьшает относительное количество *Bacteroides* и увеличивает относительное количество *Clostridium*. Он также увеличивает циркулирующие уровни воспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, которые значительно коррелируют с изменениями, вызываемыми стрессорами в составе микробиома [12]. После экзаменационного стресса описано снижение относительного содержания молочнокислых бактерий в фекалиях [12].

Было показано, что молочнокислые бактерии являются основным источником серотонина. Выделение серотонина микробиотой происходит в ответ на химические стимулы, например наличие питательных веществ (глутамата, глюкозы) или пищевых/бактериальных токсинов в просвете кишечника. Серотонин, продуцируемый микробиотой кишечника, участвует в регуляции перистальтики кишки, рвотного рефлекса и восприятии боли через спинальные афферентные нейроны [13]. Некоторые микроорганизмы кишечника синтезируют биологически активные амины, сходные по эффектам с серотонином. Так, синтез триптамина описан у *Lactobacillus bulgaricus*, а *Leuconostoc* и *Enterococcus* синтезируют как тирамин, так и β-фенилэтиламин. Несмотря на следовое количество, такие амины, как β-фенилэтиламин, могут играть значительную роль в качестве нейромодуляторов, которые участвуют в регуляции настроения, аппетита/насыщения и дефицита внимания/гиперактивности [14].

В настоящее время активно изучается вопрос возможности использования про- и пребиотиков для воздействия на активность ЦНС организма хозяина. Так, в ряде исследований были даны доказательства способности пробиотических штаммов модулировать реакции настроения и стресса у людей и уменьшать выраженность беспокойства и депрессии [16]. Введение *Bifidobacteria* и молочнокислых бактерий в качестве пробиотических добавок человеку может увеличить уровень утреннего мелатонина. Сообщалось о влиянии пробиотиков на соотношение глютамина и GABA в ЦНС, что может иметь значение для лечения генерализованных тревожных расстройств, депрессии, шизофрении [17]. Интересно, что у мышей при пероральном приеме *Lactobacillus rhamnosus* наблюдаются анксиолитические и антидепрессантные эффекты, которые включают в себя снижение уровня кортикостерона в плазме и изменение экспрессии генов ГАМК в определенных областях мозга [17, 18].

Понимание механизмов, с помощью которых кишечная микробиота и нервная система влияют друг на друга, все еще находится в процессе изучения. Поэтому может быть трудно конкретно решить проблемы со здоровьем путем введения пробиотиков без риска нарушения баланса других путей. Для каждого пробиотического/психобиотического агента должна быть проведена тщательная оценка потенциальных положительных эффектов вместе с возможными негативными побочными эффектами.

Следует также отметить, что большинство исследований по поводу нейроэндокринных эффектов пробиотиков и микробиоты кишечника проводится по фармакологическому, а не экологическому принципу: проводится конкретное вмешательство и измеряются определенные результаты. Однако в отличие от фармакологических агентов кишечные микроорганизмы существуют в ряде взаимосвязанных и высокоструктурированных живых сообществ. Введение любого препарата, влияющего на микрофору, в том числе пробиотика или пребиотика, приводит не только к появлению новых видов бактерий, которые могут или не могут создать экологическую нишу в сообществе микроорганизмов. Это также может изменить структуру всего сообщества, причем неожиданно. Иными словами, проведение клинических и/или лабораторных исследований по воздействию на здоровье за счет управления микробиотой должно быть адаптировано к конкретным характеристикам каждого отдельного пациента, так как пол, возраст, характер питания, среда обитания и другие факторы оказывают влияние на ее качественный и количественный состав [19].

3. Влияние на метаболизм гормонов и витаминов

Влияние микробиоты, про- и пребиотиков на активность ЦНС может быть связано не только с выработкой биологически активных аминов, но и с фоновым влиянием, связанным с метаболизмом гормонов и витаминов. Наиболее изучено влияние микроорганизмов кишечника на инсулин, витамин B_2 (рибофлавин) и витамин D.

Участие микробиоты кишечника в патогенезе ожирения и сахарного диабета 2-го типа связывают со сдвигом бактериального разнообразия, который опосредован избыточным питанием. Целые бактериальные клетки, их фрагменты и метаболиты подвергаются повышенной транслокации через эпителий кишечника в кровоток из-за ухудшения плотных соединений и, как следствие, увеличения проницаемости кишечника, что сопровождается формированием резистентности к инсулину. Одно из первых и важнейших сообщений о роли микробиоты кишечника в чувствительности к инсулину и регуляции массы тела было сделано после того, как мыши, выращенные в стерильных условиях, примерно на 60% увеличили свой вес в ответ на введение микробиоты обычно выращенных мышей. Этот феномен сопровождался увеличением содержания жира в организме. Более того, возникновение резистентности к инсулину и непереносимость глюкозы наблюдались в течение 14 дней даже при снижении потребления пищи, что дало доказательства того, что сообщество бактерий каким-то образом контролирует энергетический метаболизм. Было также показано, что устойчивость к развитию ожирения мышей,

выращенных в стерильных условиях, связано с активацией окисления жирных кислот и увеличением расхода энергии. Даже при поступлении высококалорийной пищи мыши, выращенные в стерильных условиях, сохраняли свой вес в пределах нормы [20, 21].

Было показано, что у генетически тучных (ob/ob) мышей нарушается баланс кишечной микрофлоры: повышается содержание *Firmicutus* и сопоставимо снижается распространенность *Bacteroidetes*. Трансплантация микробиоты от ob/ob мышей к другим мышам вызывала увеличение содержания жира в организме. Кроме того, было показано, что микробиота в фекалиях худых и тучных людей отличается. Полученная информация привела к гипотезе о том, что микробиота кишечника у тучных способна утилизировать поступающую пищу с большим выделением энергии. В целом отношение между *Bacteroidetes* и *Firmicutes* является основным предметом обсуждения при ожирении, при этом есть большое количество данных, свидетельствующих об увеличении распространенности *Firmicutes* и снижении *Bacteroidetes* [22]. Однако данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Было показано, что внешние воздействия могут оказывать влияние на количественный и качественный состав микробиоты кишечника, что может сопровождаться изменениями веса. Так, у мышей использование антибиотиков широкого спектра действия значительно изменяет профиль микробиоты кишечника, уменьшая степень выраженности метаболических нарушений, связанных с генетическим ожирением и/или питанием с высоким содержанием жиров. Считается, что основным механизмом, связанным с введением антибиотика, является снижение циркулирующих уровней ЛПС, что ослабляет воспаление и улучшает резистентность тканей к инсулину [23]. Следует учитывать, что перенесение результатов этих исследований на людей сомнительно, так как для применения антибиотиков есть строгие показания; кроме того, антибактериальные препараты обладают целым рядом побочных эффектов. Также до сих пор не понятна точка приложения антибиотиков: на какие именно микробные сообщества они влияют. Не установлено, будут ли сдвиги в микробиоте кишечника сопровождаться изменениями микробных сообществ в других локусах организма, и если да (чего в первую очередь и следует ожидать), то будут ли эти изменения положительными для организма хозяина.

Поэтому в последние годы для контроля массы тела за счет изменения активности инсулина активно пытаются использовать пробиотики [24]. Наиболее часто используемыми пробиотиками являются субстанции на основе *Lactobacillus*, к которым принадлежат *Firmicutes* и *Bifidobacterium*. Применение *Lactobacillus* сопровождается несколькими метаболическими эффектами как у грызунов, так и у людей. Наблюдается уменьшение размера адипоцитов и содержания жира в этих клетках, снижение жировой массы тела, уменьшение ИМТ, повышение чувствительности к инсулину [25].

Механизм контроля массы тела при введении *Lactobacillus* не понятен, возможно, он осуществляется на генетическом уровне. Показано, что при введении *Bifidobacterium* продуцируемый ацетат опосредует сохранность целостности кишечного эпителия и его барьерную функцию [26].

В последнее время в сочетании с пробиотиками активно применяются пребиотики. Наиболее распространенными пребиотиками, используемыми в исследованиях модуляции микробиоты кишечника для регуляции обмена инсулина, являются инулины, фруктоолигосахариды, а также различные типы галактоолигосахаридов и устойчивые крахмалы. Пребиотики действуют путем модуляции профиля микробиоты кишечника и служат в качестве субстрата для производства метаболически активных веществ, в частности короткоцепочечных жирных кислот. В нескольких исследованиях было проведено предварительное лечение пребиотиками для уменьшения накопления эктопических липидов, снижения содержания жира и преодоления резистентности к инсулину [27]. В клинических исследования наблюдались положительные эффекты от введения пребиотиков, такие как уменьшение ИМТ, окружности талии, жировой массы и резистентности к инсулину [28]. Пребиотики также участвуют в регуляции потребления пищи через модуляцию микробиоты кишечника и стимуляцию синтеза бактериями ряда соединений, которые передаются через аноректические пути в гипоталамусе, а также через изменение экспрессии грелина, лептина, тем самым уменьшая потребление пищи [29]. Возможно, дальнейшие клинические исследования позволят более широко использовать пре- и пробиотики для преодоления инсулинорезистентности и контроля массы тела.

Микробиота может влиять на обменные процессы в организме путем изменения уровней витаминов. Так, бифидобактерии синтезирует витамин B_2. Дефицит бифидобактерий может сопровождаться заболеваниями кожи, так как рибофлавин участвует во многих окислительно-восстановительных реакциях, особенно активно протекающих в этом органе. Показано, что прием препарата с *B. infatis* и *B. longum* через 2 дня уже приводил к повышению уровня рибофлавина. Физиологические изменения наблюдаются при приеме не менее 10^8—10^9 КОЕ в 1 сут, что соответствует 100 г йогурта или кефира с содержанием бифидобактерий не менее 10^6 КОЭ на 1 г [30].

Об отношениях между статусом витамина D и метаболическими нарушениями, опосредованными составом кишечной микрофлоры, достоверные данные немногочисленны. Известно, что обмен витамина D тесно связан с миробиотой кишечника. Экзогенно поступающий витамин D путем последовательных реакций гидроксилирования в печени и почках превращается в активную форму — 1,25-дигидроксивитамин D_3, которая играет важную роль в модуляции как иммунитета слизистой оболочки кишечника, так и нормального роста эпителиальных клеток. Рецепторы к витамину D

участвуют во многих воспалительных реакциях, протекающих в кишечнике. Нарушения всасывания витамина D, прежде всего, встречаются при колитах, коррелируя со степенью поражения кишечника. Описан дефицит этого витамина при болезни Крона. Кроме того, нарушение активизации витамина D при его достаточном поступлении может быть связано с недостаточным ультрафиолетовым облучением кожи [31].

Сообщается, что 1,25-дигидроксивитамин D_3 индуцирует экспрессию катехицидинового антимикробного соединения. Он же влияет на микробиоту верхних отделов ЖКТ, что приводит к подавлению оппортунистических патогенов и увеличению разнообразия нормофлоры [32]. Витамин D и его рецепторы регулируют врожденный иммунный ответ на микроорганизмы, в том числе контролируют дисбиоз микробиоты, сохраняют иммунологическую толерантность в кишечнике и защищают организм хозяина от симптомов раздраженного кишечника [33].

Снижение содержания витамина D показано в эксперименте при дефиците *Lactobacillus* в стуле, избытке *Clostridium* и *Bacteroides. E. coli*. При этом пробиотик на основе *L. reuteri* повышал уровни 1,25-дигидроксивитамина D_3 в крови экспериментальных животных [34, 35].

Описаны иммуномодулирующие свойства витамина D, что заставило рассматривать его не только как фактор развития нарушений формирования скелета. В частности, дефицит витамина D ухудшает защиту кишечного барьера, что приводит к транслокации эндотоксинов в кровь и развитию системного воспаления. R. Luthold и соавт. исследовали связь между уровнем циркуляции 25(OH)D, потреблением витамина D и составом кишечной микробиоты, маркерами воспаления и биохимическим профилем здоровых людей. Для решения этой задачи были использованы данные, полученные у 150 молодых здоровых взрослых. При перекрестном анализе они были стратифицированы по третичным уровням потребления и концентрации витамина D. Сопоставлялись также их клинические и воспалительные профили. Для сравнения состава микрофлоры использовался DESeq2 (анализ экспрессии гена на основе отрицательного биномиального распределения). Связь между 25(OH)D и фекальной микрофлорой тестировалась с помощью множественной линейной регрессии посредством секвенирования V4 области 16S рРНК. Потребление витамина D было связано с его концентрацией (r=0,220, p=0,008). Существенных различий в клинических показателях и показателях воспаления среди терцилей потребления обнаружено не было, однако количество липополисахаридов увеличивалось с уменьшением 25(OH)D (p<0,05). В подгруппе с самым высоким потреблением витамина D бактерии рода *Prevotella* были более многочисленной группой (log2FC 1,67, p<0,01), тогда как рода *Haemophilus* и *Veillonella* менее многочисленной (log2FC −2,92 и −1,46, p<0,01 соответственно), чем в другом подмножестве (первый и

второй терциль). ПЦР (r= –0,170, p=0,039), Е-селектин (r=–0,220, p=0,007) и распространенность родов *Coprococcus* (r=–0.215, p=0,008) и *Bifdobacterium* (r=–0,269, p=0,001) обратно коррелировали с 25(OH)D. После корректировки на возраст, пол, сезон и ИМТ 25(OH)D были обратно пропорционально количеству представителей родов *Coprococcus* (β= –9,414, p=0,045) и *Bifdobacterium* (β=–1,881, p=0,051), но эта зависимость исчезла после добавления в регрессионные модели маркеров воспаления [36].

Есть доказательства того, что дефицит витамина D или дефект его рецепторов ослабляет или нивелирует защитное действие про- и пребиотиков при воспалительных заболеваниях кишечника. Возможно, баланс обмена витамина D и функциональное состояние его рецепторов играют ключевую роль в том, что положительный результат удалось достигнуть далеко не во всех исследованиях по применению пробиотиков при синдроме раздраженного кишечника и язвенном колите [36].

Современные исследования и публикации свидетельствуют, что симбиотическая микрофлора ЖКТ при нормальных условиях (отсутствие дисбактериоза, адекватное питание) способна в существенной мере обеспечить потребности макроорганизма в большинстве известных витаминов — B_1, B_2, B_3, B_4, B_5, B_6, B_9, B_{12}, H, K и др. (кофакторы ферментных систем), а также оказывать регуляторное влияние на усвоение этих и других витаминов и витаминоподобных веществ — A, C, E, P, D, F (участники антиоксидантных и гормональных систем).

При дисбактериозе ЖКТ, когда нарушено (извращено) нормальное функционирование микрофлоры, полиненасыщенные жирные кислоты пищи (линолевая, линоленовая кислоты) могут трансформироваться в насыщенные жирные кислоты (стеариновая кислота). В этом случае можно предположить, что аналогичные процессы могут быть причиной или сопутствующим фактором дисбаланса липидного обмена организма в целом. Поэтому при дисбактериозе употребление полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) (в виде БАД к пище или других источников) становится малоэффективным, если не сказать неоправданным. Установлено, что у больных хроническим гастритом, энтероколитом, колитом в кишечнике присутствуют штаммы бактерий, разрушающие витамин С. Также следует учитывать, что многие витамины и другие микронутриенты пищевого рациона при некоторых формах дисбактериозов могут в первую очередь обеспечивать потребности не макроорганизма, а посторонней (в том числе патогенной) микрофлоры ЖКТ, т.е. витамины в этом случае могут не только не усваиваться, но даже способствовать развитию дисбиотических расстройств.

Это породило многочисленные споры о необходимости использования про- и пребиотиков, можно даже встретить работы, в которых эффек-

ты данных препаратов рассматриваются на уровне плацебо. Тем не менее противоречивость клинических данных может быть связана с тем, что многие закономерности функционирования микробиоты остаются малоизученными. Вводимые пробиотические микроорганизмы (если только они не защищены специальной оболочкой) подвергаются полному или частичному разрушению в желудке. Поступившие в кишечник микроорганизмы и их фрагменты могут служить стимулом для размножения нормофлоры, однако ее состав контролируется иммунной системой.

Количество и качество поступающей пищи также оказывает влияние на бактериальное сообщество, так как тем самым поступают или не поступают субстраты, необходимые для размножения микроорганизмов. Внешние воздействия (токсины, антибиотики и т.д.) оказывают прямое повреждающее воздействие на членов микробного сообщества. Физическая активность хозяина может стимулировать (или не стимулировать) моторику кишечника, что также не может не сказаться на количественном и качественном составе микробиоты. Гормональный фон, обмен витаминов также создают условия для отдельных штаммов микроорганизмов, хотя ряд из них способен также влиять на данные факторы.

Особое значение в поддержании функционирования микробиоты приобретает пища, полученная с помощью современных технологий. Негативное влияние на микробиоту в популяции оказывает исключение из повседневного рациона традиционных (национальных) пищевых продуктов, как правило, домашнего приготовления (квашеная капуста, простокваша, квас, моченые яблоки, ягоды и др.), которые по сути являются функциональным питанием, полученным методом биотехнологии, так как в процессе их изготовления участвуют микроорганизмы (лактобактерии, дрожжи и др.) [37].

Таким образом в настоящее время сформулировано представление о том, что кишечная микробиота является в сущности «виртуальным эндокринным органом». Так, целый ряд бактерий вырабатывает биологически активные вещества со свойствами нейромедиаторов. Показано, что пробиотические *Lactobacillus rhamnosus* PL60 вырабатывают конъюгированную форму линолевой кислоты, предотвращающую ожирение. Метаболизм пребиотика инулина влияет на выработку таких гормонов и гормоноподобных веществ, как глюкагонподобный пептид-1, пептид YY, грелин и лептин. Бифидо- и лактобактерии выполняют витаминообразующую функцию (участвуют в синтезе и всасывании витаминов K, группы B, фолиевой и никотиновой кислот). Манипулирование составом микробиоты модулирует концентрацию в плазме крови триптофана — предшественника серотонина, ключевого нейромедиатора в рамках висцеральной и центральной нервной систем. Показано, что косвенно и через еще не известные механизмы микрофлора кишечника осуществляет контроль над гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой.

Кроме того, появились экспериментальные данные о влиянии микробиоценоза кишечника на поведение, что также объясняют способностью микроорганизмов к выработке нейротрансмиттеров, и сформулирована научная гипотеза о том, что микробиоценоз не только участвует, но и управляет практически всеми процессами поддержания гомеостаза в нашем организме. Так моноколонизация некоторыми видами бактерий, включая *Bifidobacterium infantis*, снижает показатели стресса животных со стерильным кишечником. Развитие этой теории может повлечь за собой совершенно новые терапевтические подходы по применению пробиотиков в психотерапевтической практике.

Бифидобактерии синтезируют аскорбиновую кислоту; бифидо- и лактобактерии способствуют всасыванию кальция, витамина D, улучшают всасывание железа.

4. Заключение

Резюмируя материалы, приведенные в данной главе, можно с уверенностью сказать, что микробиота играет огромную роль в метаболизме нутриентов, выработке гормонов и трансмиттеров. Различные состояния, а также качество и количество поступающей пищи, нарушающие нормальное функционирование микрофлоры, неизбежно приводят к нутриентной недостаточности, являются фактором нарушения гормонального и психоэмоционального фона и патологического изменения метаболизма в целом. Поэтому насыщение организма комплексом бактерий является рациональным и полезным с точки зрения:

— поддержания общего состояния здоровья человека и резистентности к инфекциям [2, 3, 5];

— коррекции нарушений гормонального фона [14, 15];

— коррекции нарушений психоэмоционального состояния [16—18];

— поддержания состояния костной ткани и обмена витамина D [31—38];

— регулирования и поддержания массы тела [24—26, 28];

— обеспечения энергетического баланса питательных веществ (на стадии изучения) [22].

Также необходимо отметить, что на основании исследований пробиотиков с привлечением штаммов и комбинаций — LGG; *B. lactis* BB12 (в комбинации с *S. thermophilus* TH4); *E. faecium* SF68 (без и в комбинации с *B. longum* BB46); *S. Boulardii* — можно подтвердить, что компоненты, входящие в состав модификаций препарата бифиформ, являются безопасными и эффективными в любом возрасте как для коррекции кишечных расстройств, так и для использования в программе лечения эндокринных заболеваний, морбидного ожирения, сахарного диабета [21].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sivamaruthi BS, Madhumita R, Balamurugan K, Rajan KE. Cronobacter sakazakii infection alters serotonin transporter and improved fear memory retention in the rat. *Front Pharmacol.* 2015;6:188. https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00188
2. Sheedy JR, Wettenhall RE, Scanlon D, et al. Increased d-lactic acid intestinal bacteria in patients with chronic fatigue syndrome. *In Vivo.* 2009;23:621-628.
3. Munakata S, Arakawa C, Kohira R, et al. A case of D-lactic acid encephalopathy associated with use of probiotics. *Brain Dev.* 2010;32:691-694.
4. Ewaschuk JB, Johnson IR, Madsen KL, et al. Barley-derived β-glucans increases gut permeability, ex vivo epithelial cell binding to E. coli, and naive T-cell proportions in weanling pigs. *J Anim Sci.* 2012;90:2652-2662.
5. Skowrońska M, Albrecht J. Alterations of blood brain barrier function in hyperammonemia: an overview. *Neurotox Res.* 2012;21:236-244.
6. Zhang Z, Zhai H, Geng J, et al. Large-scale survey of gut microbiota associated with MHE Via 16S rRNA-based pyrosequencing. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1601-1611.
7. Kimura I, Inoue D, Maeda T, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:8030-8035.
8. MacFabe D. Autism: metabolism, mitochondria, and the microbiome. *Global Adv Health Med.* 2013;2:52-66.
9. Gondalia SV, Palombo EA, Knowles SR, et al. Molecular characterisation of gastrointestinal microbiota of children with autism (with and without gastrointestinal dysfunction) and their neurotypical siblings. *Autism Res.* 2012;5:419-427.
10. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13:701-712.
11. Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, et al. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain Behav Immun.* 2011;25:397-407.
12. Knowles SR, Nelson EA, Palombo EA. Investigating the role of perceived stress on bacterial flora activity and salivary cortisol secretion: a possible mechanism underlying susceptibility to illness. *Biol Psychol.* 2008;77:132-137.
13. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays.* 2011;33:574-581. https://doi.org/10.1002/bies.201100024
14. Burchett SA, Hicks TP. The mysterious trace amines: protean neuromodulators of synaptic transmission in mammalian brain. *Prog Neurobiol.* 2006;79:223-246. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2006.07.003
15. Mazzoli R, Pessione E. The Neuro-endocrinological Role of Microbial Glutamate and GABA Signaling. *Front Microbiol.* 2016;7:19-34. https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01934
16. Arseneault-Breard J, Rondeau I, Gilbert K, Girard SA, Tompkins TA, Godbout R, et al. Combination of Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model. *Br J Nutr.* 2012;107:1793-1799. https://doi.org/10.1017/S0007114511005137
17. Soeiro-de-Souza MG, Henning A, Machado-Vieira R, Moreno RA, Pastorello BF, da Costa, et al. Anterior cingulate glutamate-glutamine cycle metabolites are altered in euthymic bipolar I disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25:2221-2229. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.09.0
18. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:16050-16055.
19. Galland L. Patient-centered care: antecedents, triggers, and mediators. *Altern Ther Health Med.* 2006;12(4):62-70.

20. Bruno Melo Carvalho, Mario Jose Abdalla Saad. Influence of Gut Microbiota on Subclinical Inflammation and Insulin Resistance. *Mediators Inflamm*. 2013. https://doi.org/10.1155/2013/986734
21. Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(44):15718-15723.
22. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-1031.
23. Carvalho BM, Guadagnini D, Tsukumo DM, et al. Modulation of gut microbiota by antibiotics improves insulin signalling in high-fat fed mice. *Diabetologia*. 2012;55(10):2823-2834.
24. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-1031.
25. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (Lactobacillus gasseri SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2010;64(6):636-643.
26. Fukuda S, Toh H, Hase K, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*. 2011;469(7331):543-547.
27. Cani PD, Knauf C, Iglesias MA, Drucker DJ, Delzenne NM, Burcelin R. Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligofructose requires a functional glucagon-like peptide 1 receptor. *Diabetes*. 2006;55(5):1484-1490.
28. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *The British Journal of Nutrition*. 2010;104(suppl 2):1-63.
29. Cani PD, Hoste S, Guiot Y, Delzenne NM. Dietary non-digestible carbohydrates promote L-cell differentiation in the proximal colon of rats. *The British Journal of Nutrition*. 2007;98(1):32-37.
30. Kwak MJ, Kwon SK, Yoon JK, Song JY, Seo JG, Chung MJ, Kim JF. Evolutionary architecture of the infant-adapted group of Bifidobacterium species associated with the probiotic function. *Syst Appl Microbiol*. 2016;39(7):429-439. Epub 2016 Jul 29. https://doi.org/10.1016/j.syapm.2016.07.004
31. Mei Shang, Jun Sun. Vitamin D/VDR, probiotics, and gastrointestinal diseases. *Curr Med Chem*. 2017;24(9):876-887. https://doi.org/10.2174/0929867323666161202150008
32. Bashir M, Prietl B, Tauschmann M, Mautner SI, Kump PK, Treiber G, Wurm P, Gorkiewicz G, Hogenauer C, Pieber TR. Effects of high doses of vitamin D3 on mucosa-associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract. *Eur J Nutr*. 2016;55(4):1479-1489.
33. Cantorna MT, McDaniel K, Bora S, Chen J, James J. Vitamin D, immune regulation, the microbiota, and inflammatory bowel disease. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2014;239(11):1524-1530.
34. Jin D, Wu S, Zhang YG, Lu R, Xia Y, Dong H, Sun J. Lack of Vitamin D Receptor Causes Dysbiosis and ChangesMei Shang and Jun Sun. Vitamin D/VDR, probiotics, and gastrointestinal diseases. *Curr Med Chem*. 2017;24(9):876-887. https://doi.org/10.2174/0929867323666161202150008
35. Jones ML, Martoni CJ, Prakash S. Oral supplementation with probiotic L. reuteri NCIMB 30242 increases mean circulating 25-hydroxyvitamin D: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98(7):2944-2951.
36. Luthold R, Fernandes G, Franco-de-Moraes A, et al. Gut microbiota interactions with the immunomodulatory role of vitamin D in normal individuals. *Metabolism*. 2017;69:76-86. Epub 2017 Jan 13. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.007
37. Wu S, Yoon S, Zhang YG, Lu R, Xia Y, Wan J, Petrof EO, Claud EC, Chen D, Sun J. Vitamin D receptor pathway is required for probiotic protection in colitis. American journal of physiology. *Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2015;309(5):341-349.
38. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The Gut Microbiota and Host Health. *Gut*. 2016;65(2):330-339.

Глава 5

Никонов Е.Л., Попова Е.Н. ,Гордеев И.Г., Орлова А.С., Закревский В.В., Сергеев В.Н.

Применение пробиотиков в комплексной терапии дисбиотических нарушений состава флоры пищевода, желудка и кишечника при развитии хронической патологии ЖКТ. Роль пробиотиков в профилактике развития дисбиотических состояний на фоне факторов риска (стресс, неправильное питание, избыточная масса тела, алкоголь, инфекционные заболевания, прием лекарственных препаратов и т.д.)

1. Роль микробиоты в развитии дисбиотических состояний ЖКТ и современные подходы для коррекции данных состояний

В последние годы было показано, что пища воздействует на кишечник, модулируя симптомы заболевания, в первую очередь за счет изменения состава микробных сообществ кишечника. Таким образом, терапевтические диетические вмешательства, которые изменяют микробиоту, могут быть эффективными для облегчения симптомов синдрома раздраженного кишечника [1]. Доказано, что нарушение целостности эпителиального барьера является одним из основных этиологических факторов, связанных с целым рядом заболеваний желудочно-кишечного тракта, ожирением и диабетом [1, 2]. Наиболее убедительны доказательства эффективности применения пробиотиков при функциональных нарушениях кишечника, к которым обычно относят синдром раздраженной кишки, функциональное вздутие живота, функциональный запор или диарею.

Появляется все больше данных, что избыток углеводов в пище вызывает развитие нестабильности микробного состава и уменьшает микробное разнообразие микробиоты. Это связано с тем, что углеводы, ферментированные кишечной микробиотой, вызывают увеличение продукции газов (водорода, метана и диоксид углерода). Метаногенные археи являются основными бактериями, поглощающими водород в толстой кишке человека. У пациентов с синдромом раздраженного кишечника обнару-

жены более низкие количества метаногенных бактерий по сравнению со здоровыми. *Methanobrevibacter smithii* является основным метаногеном, при этом количество *M. smithii* в стуле коррелирует с количеством метана, выделяемым при дыхании. Метан индуцирует медленный кишечный транзит и связан с развитием запоров. Таким образом, баланс продукции водорода и метана может быть связан с синдромом раздраженного кишечника, однако данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении [2].

Возможности использования пробиотиков при синдроме раздраженного кишечника основаны на представлениях о том, что у пациентов с данным заболеванием обнаружены более низкие концентрации и микробное разнообразие *Bifidobacterium*, чем у здоровых людей. Диета с низким содержанием ферментируемых углеводов положительно влияет на бифидобактерии. Кроме того, отмечено изменение содержания *Akkermansia muciniphila*, что может иметь некоторые преимущества для здоровья [3].

Lactobacillus и *Bifidobacterium* являются типичными компонентами коммерческих продуктов пробиотиков, используемых для лечения синдрома раздраженного кишечника. Реже используются пробиотики на основе *Escherichia* или *Saccharomyces*. Основной вывод, который можно сделать на основе имеющихся клинических исследований: эффективность одного штамма микроорганизма нельзя экстраполировать на другой штамм данного микроорганизма. A. Ford и соавт. (2014) проанализировали 23 рандомизированных клинических исследования по эффективности применения пробиотиков для лечения синдрома раздраженного кишечника. Было показано, что, несмотря на большой разброс имеющихся результатов, в целом пробиотики эффективны для редукции клинических симптомов заболевания [4]. Метаанализ 24 клинических исследований показал, что пробиотики, содержащие только один штамм микроорганизмов, неэффективен для редукции симптома абдоминальной боли. Наиболее эффективны комбинации 2—3 штаммов, в первую очередь содержащие *L. plantarum*, *B. infantis*, *L. paracasei paracasei*, *L. acidophilus, B. lactis*, *S. thermophilus* и *L. Bulgaricus* [5]. Эффективность применения пробиотиков для уменьшения абдоминальной боли у пациентов с синдромом раздраженного кишечника была показана в другом систематическом обзоре, проанализировавшем 18 рандомизированных клинических исследований [6]. Сообщается об увеличении частоты дефекаций у лиц с запорами на фоне приема пробиотиков [7].

Некротический энтероколит является острым воспалительным процессом в незрелом кишечнике, который поражает 5—10% детей с очень низким весом при рождении и приводит к высокой смертности, тяжелым осложнениям. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях показан защитный эффект пробиотиков в профилактике некротического энтероколита.

Пробиотический штамм *Bifidobacterium lactis* снижал проницаемость кишечника при некротическом энтероколите [8]. Имеется большое число исследований на животных, которые подтверждают роль пробиотиков в формировании барьерной функции незрелого кишечного тракта. В экспериментальных моделях некоторые пробиотические штаммы снижали частоту и/или тяжесть некротического энтероколита за счет модуляции различных компонентов кишечного барьера. Сообщается о благоприятном воздействии пробиотиков на разнообразие кишечной микрофлоры, а также транслокации в другие органы нормофлоры [9]. Между тем у недоношенных поросят, которых кормили пробиотической смесью (*L. paracasei*, *B. animalis* и *Streptococcus thermophilus*), наблюдалось ускорение развития нектротического энтероколита. Это было связано с нарушенной парацеллюлярной проницаемостью, увеличением экспрессии провоспалительных цитокинов и уменьшением разнообразия кишечной микробиоты [10]. Следует отметить, что в ответ на введение пробиотиков описаны случаи развития сепсиса у недоношенных детей [11] и пациентов со сниженным иммунитетом [12]. Результаты метаанализа, проведенного S. Sawh и соавт., показывают, что в целом целесообразно назначать пробиотики недоношенным детям для профилактики и лечения некротического энтероколита. В первую очередь имеются доказательства эффективности относительно штаммов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Saccharomyces* [13].

Результаты метаанализа показывают, что использование пробиотиков для терапии активной болезни Крона или поддержания ремиссии заболевания было неэффективным. Однако были получены более многообещающие результаты использования пробиотиков в терапевтических целях для индукции ремиссии язвенного энтероколита, а также для поддержания ремиссии заболевания [8].

L. Miller и соавт. (2016) провели метаанализ 15 рандомизированных контролируемых клинических исследований по влиянию пробиотиков на состояние здоровья взрослых. Показано, что пробиотики влияют на среднее время прохождения пищевого комка через кишечник. Наиболее выраженными эффекты были у пожилых и женщин, а также у пациентов, страдающих запорами. Из использованных бактериальных штаммов наибольшей эффективностью обладали *B. Lactis* [14].

Установлено влияние на баланс Th_1/Th_2 хелперов. Так, *B. bifidum*, *B. dentium* и *B. longum* способны стимулировать системный и кишечный иммунитет. Более того, развиваются исследования по использованию бифидобактерий в качестве средств доставки противоопухолевых агентов [15]. Однако в систематическом обзоре N. Kristensen и соавт. (2016) проанализировано 7 рандомизированных клинических исследований, посвященных применению пробиотиков для нормализации нормофлоры ки-

шечника у здоровых взрослых. Авторы приходят к выводу, что нет убедительных данных о влиянии пробиотиков на фекальную микрофлору. Авторы сравнивают эффекты пробиотиков с плацебо. Между тем они обращают внимание на большой разброс пациентов по возрасту, разнообразие использованных препаратов пробиотиков (в том числе исходных бактериальных штаммов и числа КОЕ в единице препарата, длительности терапии), оцениваемых конечных точек, длительности наблюдения и т.д. Возможно, при использовании стандартизированных процедур удастся получить другие результаты [16].

Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, могут ли пробиотики способствовать сохранению гомеостаза кишечной микробиоты и тем самым минимизировать далекоидущие последствия нарушений микробиоты. Подобные исследования могут помочь разрешить противоречие между очевидными преимуществами пробиотиков для здоровья и отсутствием доказательства их воздействия на состав микробиоты [17].

Необходимо отметить, что на фармакологическом рынке РФ представлены как лекарственные препараты, так и БАДы **(табл. 1)**. На долю последних приходится более 80% продаж в ценовом эквиваленте, что связано с особенностями российского законодательства (БАДы регистрировать проще, чем лекарственные препараты). Рынок про- и пребиотиков является одним из наиболее быстро растущих: объемы продаж без учета инфляции за 10 лет в среднем выросли в 5 раз, причем в первую очередь растет продажа БАДов. Порядка 75% продаж составляют препараты импортного производства, причем отечественные компании постепенно сдают свои позиции. ТОП-10 возглавляют Линекс («Sandoz», «Novartis»), Бифиформ («Ferrosan», «Pfizer») и Хилак форте («Ratiopharm», «Teva»). Из отечественных производителей лидером является Ацилол («Фармстандарт»), который приближается к зарубежным лидерам рынка [18].

Помимо использования про- и пребиотиков для лечения заболеваний ЖКТ активно развиваются технологии пересадки микробиоты.

Современная технология трансплантации заключается в том, что микробиота от здорового донора переносится непосредственно в кишечник пациента *per os* или ректально. В 2016 г. было достигнуто европейское соглашение о пересадке кишечной микробиоты в клинической практике [20, 21]. Признано, что трансплантация фекальной микробиоты является важным вариантом лечения инфекции *Clostridium difficile*. Также пересадка может играть определенную роль и в терапии других нарушений, связанных с изменением микробиоты кишечника и ожирением. Разработаны показания, противопоказания и возможные риски при проведении трансплантации.

В обзоре Hyun Ho Choi и Young-Seok Cho (2016) отмечено, что пересадка микробиоты имеет доказанную эффективность для лечения инфек-

Таблица 1. **Примеры пробиотиков на фармакологическом рынке РФ [19]**

Действующее вещество	Торговое название
Средства, нормализующие микрофлору кишечника, в комбинациях	
Бифидобактерии бифидум + кишечные палочки (*Bifidobacterium bifidum* + *Escherichia coli*)	Бификол Бификол сухой
Бифидобактерии бифидум + лактобактерии плантарум (*Bifidobacterium bifidum* + *Lactobacillus plantarum*)	Флорин форте
Бифидобактерии бифидум + лизоцим (*Bifidobacterium bifidum* + *Lysocimum*)	Бифилиз Бифилиз (ВИГЭЛ)
Бифидобактерии лонгум + энтерококкус фециум (*Bifidobacterium longum* + *Enterococcus faecium*)	Бифиформ
Бифидобактерии + лактобактерии	Бифилакт-БИЛС
Лактобактерии ацидофильные + грибки кефирные (*Lactobacillus acidophilus* + *Saccharomyces*)	Ацилол
Лактулоза + лигнин гидролизный (*Lactulosum* + *Ligninum hydrolisatum*)	Лактофильтрум
БАДы пробиотики и пребиотики	
Bifidobacterium adolescentis; бифидогенные факторы и продукты метаболизма бифидобактерий	Биовестин
Bifidobacterium adolescentis; *Lactobacillus plantarum*; бифидогенные факторы и продукты метаболизма бифидо- и лактобактерий	Биовестин-лакто
Биологически активные метаболиты бесклеточной культуральной жидкости бактерий *B. subtilis* штамм 3 (содержащей в том числе витамин Е)	Бактистатин
Бифидобактерии	Бифидумбактерин-1000 Бифидумбактерин для детей Бифидумбактерин для взрослых Бифидумбактерин с черносливом
Витамин С + симбиотический комплекс (фруктоолигосахариды, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*)	Ацидофилис-бифидум™ плюс витамин С Кид'с формула
Живые лактобактерии *Lactobacillus reuteri Protectis*	Рела Лайф
Живые лиофилизированные культуры пробиотических молочнокислых бактерий: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *Bulgaricus*	Йогулакт Йогулакт 55+ Йогулакт-форте

Окончание табл. см. на п. 109

Таблица 1. **Примеры пробиотиков на фармакологическом рынке РФ [19] (окончание)**

Действующее вещество	Торговое название
Инактивированная дрожжевая культура *Saccharomyces cerevisiae* + пищевые волокна, витамины, аминокислоты, макро- и микроэлементы	Эубикор
Инактивированные бактерии пробиотического штамма *Lactobacillus reuteri*	Хелинорм
Комплекс бифидобактерий *B. adolescentis*, *B. bifidum*, *B. longum* + пектин, витамины	Бифистим
Лиофилизированный порошок бифидобактерий, пробиотические микроорганизмы *Bifidobacterium animalis*	Линекс Линекс для детей
Перуанская астра, сухие бактерии следующих штаммов: *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium longum*	Бактериобаланс
Пробиотические микроорганизмы: *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*	РиоФлора РиоФлора Баланс Нео РиоФлора Иммуно
Пробиотические штаммы лактобацилл *Lactobacillus rhamnosus* и *Lactobacillus reuteri*	Вагилак
Смесь культур пробиотических и молочнокислых микроорганизмов: *Lactobacillusacidophilus*, *Lactobacilluscasei*, *Bifidobacteriumbifidum*, *Bifidobacteriumlactis*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus salivarius*	Симбиолакт Комп Симбиолакт Плюс
Сухой экстракт микроорганизмов *Halobacterium halobium*	Баксин

ции *Clostridium difficile*. Эффективность применения метода при синдроме раздраженного кишечника сомнительна. Но это в первую очередь связано с отсутствием исследований с длительным периодом наблюдения, использующих соизмеримые конечные точки. Имеются предварительные исследования, в которых показана перспективность пересадки микробиоты кишечника для лечения функциональных запоров и поносов. Однако нужны репрезентативные клинические исследования, чтобы окончательно ответить на вопрос об эффективности метода. Также есть сообщения о том, что пересадка микробиоты может оказать положительное воздействие при болезни Паркинсона, фибромиалгии, синдроме хронической усталости, дистонии миоклонуса, рассеянном склерозе, ожире-

нии, резистентности к инсулину и регрессивном аутизме у детей. Если говорить о побочных эффектах процедуры, то авторы отмечают, что обычно в литературе сообщалось о немедленных побочных эффектах после пересадки микробиоты, включая дискомфорт в животе, вздутие живота, метеоризм, диарею, запоры, рвоту и лихорадку. Большинство из этих симптомов исчезают в течение 2 дней после трансплантации. С другой стороны, убедительных доказательств в различных группах пациентов о безопасности и эффективности трансплантации микробиоты от доноров не получено [22].

Спрос на продукты, содержащие пробиотики, расширяется в глобальном масштабе из-за непрерывной генерации научных данных, свидетельствующих о потенциальной пользе пробиотиков для здоровья потребителей [23].

Как правило, в качестве пробиотиков выбирают штаммы, относящиеся к родам *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Репрезентативные исследования включают в себя *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *B. lactis*, *B. longum*, *B. bifidum* и др., показавшие широкий спектр терапевтической безопасности. Некоторые другие микроорганизмы, например *Bacillus licheniformis*, также были исследованы как пробиотики. Однако сложность применения *Bacillus* заключается в том, что некоторые штаммы, например *Bacillus cereus*, могут быть связаны с развитием ряда заболеваний. Жизнеспособность и активность пробиотиков при хранении и прохождении через ЖКТ крайне важны. Необходимо, чтобы бактерии были устойчивыми к воздействию желудочного сока, желчных солей, пищеварительных ферментов и т.д. В реальных физиологических условиях содержание микроорганизмов в пробиотическом продукте должно быть не менее 10^8—10^9 КОЕ/мл или же пробиотические штаммы должны быть «упакованы» в кислотозащитную оболочку. Другим важным критерием отбора пробиотика является способность адсорбироваться к тканям-хозяевам, особенно к слизистой оболочке кишечника и эпителиальным клеткам, для содействия эффективного взаимодействия хозяин—микроб. Это взаимодействие особенно важно для продления периода удерживания конкретного штамма в кишечнике. Тем не менее ряд авторов полагают, что необходимо непрерывное потребление перорально вводимых пробиотиков, потому что трудно ожидать постоянной колонизации пробиотическими микроорганизмами кишечника или же других локусов организма-хозяина [24].

Исследования свойств пробиотиков продолжаются. У многих данных исследований имеются различные уровни доказательности. Тем не менее следует признать, что в последние годы в медицине бурно развиваются различные аспекты применения про- и пребиотиков. Это лишний раз подчеркивает перспективность дальнейшего развития пробиотической медицины.

2. Взаимосвязь микробиоты с нейропсихическими заболеваниями. Возможности применения пробиотиков для коррекции данных заболеваний

Согласно гипотезе, высказанной в 1989 г., существует причинно-следственная связь между уменьшением контакта с микроорганизмами, особенно в детстве, из-за увеличения миграции в города, и увеличением числа аллергических заболеваний [25].

Эксперименты на животных выявили, что изменения микробных сообществ кишечника в результате использования пробиотиков или трансплантации микробиоты вызывают изменения в иммунном ответе, в первую очередь повышается уровень интерлейкина-10 [26]. Напротив, при дисбалансе кишечной микрофлоры наблюдается повышенное поступление бактериальных липополисахаридов в системный кровоток, что увеличивает продукцию воспалительных цитокинов и повышает тревожность экспериментальных животных [27]. С другой стороны, экспериментальные тревожность и депрессия у мышей могут быть редуцированы при пероральном введении *Bifidobacterium infantis* [28]. Ряд исследователей называют *Bifidobacterium infantis* «психобиотик» из-за его антидепрессивного эффекта в экспериментах на животных. Снижение показателей тревожности у крыс также вызывали *Lactobacillus helveticus* и *Bifidobacterium longum* [29]. У мышей с высоким содержанием жиров в пище было увеличение содержания бактериальных токсинов в крови и более высокий уровень тревожности, чем у мышей, получавших нормальное питание. Нам не удалось найти информацию о применении про- и пребиотиков или трансплантации микробиоты для лечения психиатрических расстройств, таких как шизофрения, психоаффективное расстройство, расстройства настроения, депрессия и тревожные расстройства. Однако есть веские доказательства того, что дисбиоз кишечной микробиоты может играть важную роль в этиопатогенезе этих состояний [30].

Считается, что изучение процессов, происходящих на оси микробиота—кишечник—ЦНС, открывает перспективы применения новых методов в комплексной терапии депрессивных и тревожных расстройств, имеющих патогенетическую направленность [31]. При синдроме хронической усталости было показано, что в фекалиях уровень грамотрицательной *Escherichia coli* значительно снижается по сравнению со здоровыми добровольцами (49% против 92,3%). У 70% пациентов был отмечен положительный эффект при трансплантации кишечной микробиоты. В среднем эффект сохранялся от 1,5 до 3 лет [32].

Сообщается, что у пациентов с рассеянным склерозом, которым была проведена пересадка микробиоты кишечника из-за запоров, исчезли неврологические симптомы, а качество жизни улучшилось [33].

Было обнаружено, что видов клостридий больше в фекалиях аутичных детей, чем здоровых [34]. В другом исследовании выявлено, что дети с аутизмом имеют более высокое содержание *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* и более низкое содержание *Firmicutes* и бифидобактерий по сравнению со здоровыми [35]. Показано, что симптомы аутизма у 2 детей из 5 были редуцированы после применения специальной культуральной смеси *Bacteriodes* и *Clostridium* [36]. Ванкомицин (антибиотик, который не всасывается в кишечнике) активен в отношении грамположительных бактерий, таких как *Clostridia*. Его применение редуцировало симптомы аутизма. Однако когда лечение было прекращено, симптомы аутизма вернулись [37].

Общая жалоба на запоры у пациентов с болезнью Паркинсона появляется примерно за 10 лет до начала двигательных симптомов. Исходя из этого возникла гипотеза о том, что прогрессирование заболевания связано с дисбалансом микробиоты кишечника. Есть сообщения о том, что хронический запор у пациентов с болезнью Паркинсона лечится антибиотикотерапией (ванкомицин, метронидазол и колхицин). Неврологические симптомы полностью исчезают после 10 мес лечения антибиотиками [38]. Выявлено, что у пациентов с болезнью Паркинсона наблюдаются более высокие уровни *Enterobacteriaceae* и более низкие — *Prevotellaceae* по сравнению со здоровыми. *Prevotella*, как известно, отвечает за переваривание сложных углеводов, обеспечивая синтез короткоцепочечных жирных кислот, а также тиамина и фолата [39]. Возможно, дефицит этих биологически активных веществ является фоном для развития болезни Паркинсона.

В последние годы рядом авторов эпилепсия рассматривается как заболевание, имеющее аутоиммунный компонент. В связи этим обсуждается роль микробиоты в развитии эпилепсии. Предполагается, что *Lactobacillaceae* и *Bacteroidetes* могут оказывать позитивное воздействие при эпилепсии за счет взаимодействия с иммунной системой. Колонизация кишечника сегментированными филаментированными бактериями рассматривается как фактор риска, способствующий развитию и прогрессированию эпилепсии. Вероятно, эти микроорганизмы способствуют развитию аутоиммунных реакций, о чем косвенно свидетельствует повышение плазменных уровней интерлейкина-6 и интерферона-γ в крови пациентов с эпилепсией по сравнению со здоровыми добровольцами. При этом уровень интерлейкина-17A в крови или цереброспинальной жидкости коррелирует с тяжестью и частотой возникновения судорог [40]. В экспериментах на животных колонизация кишечника сегментированными филаментированными бактериями сопровождалась повышением плазменных уровней интерлейкина-17 [41]. К настоящему времени описано 20 штаммов из разных видов, включая *Clostridium*, *Bifidobacterium*,

Ruminococcus и *Bacteroides*, которые способны стимулировать продукцию интерлейкина-17 при их колонизации в кишечнике [42].

В исследованиях последних лет показана повышенная частота встречаемости желудочно-кишечных расстройств у пациентов с мигренью по сравнению с общей популяцией. Инфекция *Helicobacter pylori*, синдром раздраженного кишечника, гастропарез, гепатобилиарные расстройства, целиакия и изменения в микробиоте также были связаны с возникновением мигрени. Было предложено несколько механизмов, ассоциированных с осью кишка—ЦНС, например хроническое нейровоспаление [43]. Уровни триптофана, тирозина и глутамина головного мозга ниже у мышей со стерильным кишечником по сравнению с имеющими нормальную микробиоту. При этом концентрации триптофана и 5-гидроксииндолуксусной кислоты на срезах гиппокампа повышаются у мышей со стерильным кишечником [44]. Следует отметить, что одно исследование показало, что после лечения пробиотиком *Pediococcus acidilactici* число кальциотонин-ассоциированных иммунореактивных нейронов увеличилось в подслизистых сплетениях ганглиев тонкого кишечника [45], хотя такой эффект не наблюдался при применении *Saccharomyces boulardii* [46]. Считается, что кальциотонин играет ключевую роль в передаче информации от кишечника к ЦНС [47]. В интересном исследовании группа здоровых добровольцев, которые получали ферментированный молочный продукт с пробиотиками (*Bifidobacterium animalis* subsp *Lactis*, *Streptococcus thermophiles*, *Lactobacillus bulgaricus* и *Lactococcus lactis* subsp *Lactis*), на функциональной МРТ продемонстрировали уменьшение ответа функциональной сети на заданную задачу [48]. Результаты небольшого нерандомизированного исследования, включавшего 29 пациентов с мигренью, показали значительное снижение тяжести мигрени после 12 нед приема пробиотиков по сравнению с исходным уровнем [49].

Несмотря на то что нет прямых доказательств для окончательного заключения о том, что микробиота кишечника связана с нейропсихическими заболеваниями, перспективными представляются терапевтические стратегии, основанные на пробиотических диетических вмешательствах или модификациях микробиома кишечника. Преимуществами терапии пробиотиками становятся высокий профиль безопасности и экономическая эффективность, что делает данный вопрос интересной темой для дальнейших исследований.

3. Расстройства пищевого поведения, избыточная масса тела

Традиционно расстройства пищевого поведения считаются биологически обусловленными. Однако в последние годы стало расти число публикаций, которые подразумевают роль микробиоты кишечника в этио-

логии и прогрессировании нарушений пищевого поведения. Установлено, что бактерии кишечника могут воздействовать на ЦНС, изменяя контроль чувства голода и насыщения. По мере прогрессирования болезни нарушения питания и психоэмоциальный стресс потенциально могут изменять экосистему кишечника, что может еще больше изменить физиологическое, когнитивное и социальное функционирование. Учитывая установленную причинно-следственную связь между дисбактериозом и метаболическими заболеваниями, измененный микробный профиль кишечника, вероятно, играет роль в заболеваниях, сопутствующих изменению пищевого поведения, в первую очередь изменениями реактивности иммунной системы. Считается, что ключевую роль в патогенезе играют повышение проницаемости барьера кишечника и изменение продуцирования короткоцепочечных жирных кислот [50].

К расстройствам пищевого поведения обычно относят нервную анорексию, нервную булимию и другие расстройства пищевого поведения. Точная этиология расстройств пищевого поведения неизвестна. Обсуждаются генетические и нейробиологические факторы предрасположенности, которые при взаимодействии с экологическими и социокультурными влияниями вызывают развитие болезни. Родственники человека с расстройствами пищевого поведения в 7—12 раз чаще болеют такими же заболеваниями, чем лица, не имеющие родственников с расстройствами пищевого поведения [51]. Однако в последние годы показана ассоциация между расстройствами пищевого поведения и изменениями в кишечной микробиоте [52]. До 50% пациентов с расстройствами пищевого поведения имеют те или иные признаки синдрома раздраженного кишечника [53].

Измененная коммуникация кишечник—мозг проявляется при нарушениях питания как нарушением регуляции аппетита, так и искажением восприятия сытости. Существует гипотеза о том, что микробная популяция кишечника может регулировать потребление пищи [54]. Например, при недостатке бактероидов белки будут недостаточно перевариваться, что может вызывать бродильные процессы в кишечнике и доставлять дискомфорт пациенту, заставляя его выбирать пищу с повышенным содержанием углеводов [55]. Нет исследований относительно такого соотношения потребления пищи и составом микробиоты кишечника в организме-хозяине у людей, однако данные на животных указывают на существование как минимум нескольких механизмов. Первое — это воздействие бактерий кишечника на производство и/или активность гормонов, регулирующих аппетит. Энтероэндокринные клетки экспрессируют Toll-подобные рецепторы, которые активируются за счет связывания с бактериальными продуктами (например, липополисахаридами и флагеллином), модифицируют секрецию гормонов (таких как холецистокинин), регули-

рующих чувство сытости и голода [54]. Кроме того, липополисахариды увеличивают проницаемость гематоэнцефалического барьера, в частности для цитокинов, которые воздействуют на центр регуляции аппетита [55].

В контексте расстройств пищевого поведения эффект психологического стресса является наиболее важным примером того, как болезнь изменяет микробиоту кишечника. Показано, что хронический социальный стресс (например, социальный срыв агрессивных сожителей) и ранний стресс (например, разделение с матерью) изменяют разнообразие и состав кишечной микробиоты у грызунов [56]. Ограничение пищи у пациентов с расстройствами пищевого поведения изменяет доступность энергетического субстрата (тип, количество и продолжительность) для кишечных микробов и приводит к изменению их микробного профиля. Разнообразие муцино-деградирующих таксонов *Verrucomicrobia* значительно больше у пациентов с анорексией во время обострения заболевания и находится на уровне, аналогичном у здоровых после увеличения веса [52]. Также при анорексии наблюдается увеличение числа и разнообразие *Methanobrevibacter*, бактериального рода, который генерирует метан из водорода и двуокиси углерода, что является еще одним примером того, как кишечная экосистема при анорексии увеличивает производство энергии в ответ на низкую доступность питательных веществ [57].

При хронической калорийной депривации (анорексия или недоедание) уменьшается разнообразие микробных сообществ кишечника, что часто связано с плохой клинической результативностью лечения [58]. Так, эксперименты на животных показали, что этот «голодный» микробиом может способствовать истощению организма хозяина. Например, микробная трансплантация от людей с квашиоркором мышам-реципиентам приводила к снижению веса у последних и изменению метаболизма белков и углеводов [59].

Периодические периоды усиленного питания и воздержания от приема пищи типичны почти для всех расстройств пищевого поведения. Независимо от общего потребления калорий, такая схема питания также влияет на микробиоту кишечника. Обнаружены изменения состава и функциональной активности микроорганизмов кишечника, зависящие от времени, которое согласуется с циркадными часами хозяина, при этом до 10% всех бактерий у людей имеют суточные колебания своего метаболизма. Например, в дневное время доминируют пути энергетического метаболизма, а в ночное время — пути детоксикации [60]. Цикличность микробного изобилия согласуется с графиком кормления, который переопределяет влияние циркадного ритма у хозяина, что может влиять на развитие дисбактериоза при нерегулярном питании [61].

Показано, что лекарственные препараты оказывают влияние на микробиоту кишечника. Так, при анорексии поведение по очистке организма, включая самоиндуцированную рвоту, прием слабительных и мочегонных средств, изменяет состав микробиоты кишечника [52]. Использование слабительных и мочегонных средств сопровождалось уменьшением микробного разнообразия кишечника [62].

Нормализация пищевого рациона у пациентов с недоеданием даже при высокой калорийности часто не позволяет достигнуть позитивного результата, если в пище отсутствуют неперевариваемые пищевые волокна. По всей видимости, они являются субстратом для функционирования микроорганизмов, отвечающих за поддержание нормального веса [63]. При использовании энтерального питания с достаточным количеством пищевых волокон у пациентов с анорексией через 2 нед изменяются содержание бактерий в фекалиях и содержание короткоцепочечных жирных кислот [64].

Независимые метагеномные и метаботомные исследования обеспечили понимание того, что микробиота у лиц с ожирением способна утилизировать больше энергии из рациона за счет следующих механизмов [65]:

— при ожирении микробиота способна к ферментированию пищевых волокон, которые в норме являются неперевариваемыми, что приводит к повышению степени извлечения энергии из пищи;

— при диете с повышенным содержанием жиров кишечная микробиота может превращать пищевой холин в гепатотоксические метиламины, снижая биодоступность холина, что стимулирует развитие стеатоза печени;

— микробиота кишечника может модулировать метаболизм хозяина и системный липидный обмен за счет модификации конъюгации желчных кислот, что непосредственно влияет на эмульгирующие и абсорбционные свойства желчных кислот и косвенно влияет на переваривание жира в кишечнике.

Модели на животных позволили предположить, что ожирение связано с изменениями состава и функциональными свойствами микробиоты кишечника, например развитие ожирения у линии мышей с дефицитом лептина Lepob/ob коррелирует со сдвигом в видовом разнообразии бактериоидов. По сравнению с мышами, имеющими нормальный вес, получавшими самую богатую полисахаридами диету, ожирение ассоциировалось с 50% сокращением бактериодов и пропорциональным увеличением общего числа *Firmicutes* [66]. Чтобы продемонстрировать, что измененный состав микробиоты кишечника является причиной, а не следствием ожирения или измененных привычек питания, микробиота от мышей с ожирением трансплантирована мышам со стерильным кишечником. Через 2 нед мыши-реципиенты «тучной микробиоты» экстрагировали боль-

ше калорий из пищи и стали прибавлять в весе больше, чем мыши, которым была осуществлена пересадка микробиоты от животных с нормальной массой тела [67]. Эксперименты на животных в целом согласуются с исследованиями на людях. Например, у пациентов с ожирением было снижено содержание бактероидов в фекалиях по сравнению со здоровыми. После рандомизации и использования диеты с ограничением либо углеводов, либо жиров доля *Bacteroidetes* увеличивалась, что отражало снижение веса хозяина, а не используемую диету [68]. Также повышение изменения соотношения *Bacteroidetes* и *Firmicutes* описано у пациентов с булемией [69].

Метагеномное исследование, в которое также были включены монозиготные и дизиготные близнецы, показало, что ожирение связано с заметно уменьшенным бактериальным разнообразием, относительным истощением бактериодов и более высокой долей актинобактерий. Это крупномасштабное исследование показало, что микробиота кишечника человека в какой-то степени различается среди членов семьи, однако микробное сообщество кишечника каждого человека варьирует в зависимости как от внешних условий, так и от наследственного фактора. Вероятно, кишечная микробиота в значительной степени унаследована от матерей, и это «наследование» может быть более важным для структуры и функции микробного сообщества, чем фактический геном хозяина [70].

Растет число данных о том, что другие факторы, помимо диеты, могут модулировать кишечную микрофлору и что первые годы жизни оказывают решающее влияние на состав микробиоты кишечника человека. Так, в проспективном исследовании у детей, страдающих избыточным весом в возрасте 7 лет, в течение 1-го года жизни были обнаружены более низкие уровни бифидобактерий и более высокие уровни золотистого стафилококка, чем у младенцев с нормальным весом [71].

Показано, что во время естественного рождения младенцы быстро колонизируются микробами из родового канала матери и фекалий, а младенцы, рожденные путем кесарева сечения, колонизируются бактериями от матери, из воздуха и от медицинского персонала. В результате у младенцев, получавших кесарево сечение, меньше кишечных *Bifidobacteria* и *Bacteroides* spp. (два вида, которые, как считается, защищают от ожирения), и чаще всего кишечник колонизируется *C. difficile*. Дети, получающие искусственное вскармливание, чаще всего колонизируются *Enterobacteriaceae* spp., *C. difficile*, *Bacteroides* spp. и *Streptococcus* spp. Дети, получающие грудное вскармливание, преимущественно колонизированы *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Lacobacilllus* spp. и *Bifidobacterium* spp. Предполагается, что колонизация кишечника в раннем возрасте, помимо привычек и образа жизни, является фактором, влияющим на вес [72].

Еще одним фактором, который влияет на качественный и количественный состав микробиоты кишечника, а через нее — на вес, является прием лекарственных препаратов, в частности антибиотиков. Так, использование антибиотиков у младенцев связано с уменьшением количества бифидобактерий и бактериоидов, причем после лечения антибиотиками наблюдается медленный рост бифидобактерий (полное восстановление — до года), тогда как *Bacteroides* spp. обычно не восстанавливаются [73].

Пробиотики и пребиотики являются многообещающими средствами терапевтического вмешательства при ожирении из-за их прямого влияния на кишечную микробиоту.

В метаанализе о модуляции микробиоты кишечника пребиотиками и пробиотиками для борьбы с ожирением авторы обнаружили, что в большинстве исследований бифидобактерии играют центральную роль в улучшении показателей веса, способствуя его снижению [74]. Стимулирующий эффект пребиотиков не ограничивается только бифидобактериями, а также влияет на другие бактериальные таксоны — лактобациллы, *F. prausnitzii* и др., что имеет важную роль в лечении избыточной массы тела [75]. Пребиотическое питание у генетически тучных мышей приводило к уменьшению *Firmicutes*, увеличивая *Bacteroidetes*. Помимо модуляции микробиоты кишечника, пребиотическое питание также увеличивает количество L-клеток и позитивно модулирует различные параметры (развитие жировой массы, окислительный стресс и т.д.), связанные с развитием метаболических синдромов. Так, кормление пребиотиком генетически тучных мышей улучшало чувствительность тканей к лептину, что является еще одним механизмом регуляции метаболизма [76].

Если говорить о влиянии добавок пребиотиков (в первую очередь инулина) на физиологию человека, то, как сообщается, они индуцируют формирование чувства насыщения, увеличивают выделение водорода при дыхании, модулируют кишечные пептиды, участвующие в регуляции аппетита, а также стимулируют рост бифидобактерий и лактобактерий [77]. Позже было показано, что пребиотики типа инулина способствовали росту *Firmicutes* и *Actinobacteria*, а также ингибирование *Bacteroidetes*. Более глубокий анализ выявил увеличение популяции *Bifidobacterium* и *F. prausnitzii*. Увеличение популяции лактобактерий наблюдалось также после окончания пребиотического лечения [78]. Из данных литературы можно сделать вывод о том, что пребиотики позволяют регулировать вес, уменьшая поступление бактериальных липополисахаридов в кровь, а также за счет модуляции L-клеток кишечника и синтеза биологически активных веществ.

В экспериментах на животных убедительно доказано положительное влияние пробиотиков на микробиоту кишечника и вес. Предварительные

исследования на добровольцах также демонстрируют многообещающие результаты [79]. Так, использование пробиотика на основе *L. Rhamnosus* в пренатальном периоде модулировало кишечную микробиоту детей и снижало риск развития избыточного веса в возрасте до 10 лет [80]. Использование аналогичного пробиотика у тучных подростков привело к увеличению отношения группы *Bacteroides—Prevotella—Porphyromonas* к *Firmicutes*. Состав *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. сильно изменился после приема пробиотка [81]. В другом исследовании оценивали комбинированное действие пробиотических капсул (*L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *B. lactis*, *B. longum*, *B. breve* и *Streptococcus thermophilus*) и фитотерапии при лечении ожирения у пациентов с ИМТ>25 кг/м^2 и окружностью талии >85 см. Результаты проказали значительное снижение массы тела и окружности талии. Была обнаружена корреляция между изменением мышечно-жирового состава тела с уровнем бактериальных липополисахаридов крови и содержанием в фекалиях кишечной *L. plantarum*. Также была зафиксирована положительная корреляция для грамотрицательных бактерий с изменениями в составе тела и общем уровне холестерина. Отрицательная корреляция была обнаружена между популяцией *B. breve* и уровнем бактериальных липополисахаридов крови [82].

Из вышеупомянутых клинических исследований можно сделать вывод о том, что микробиота кишечника критически изменяется во время пробиотического вмешательства, но ни в одном из этих исследований не было четко указано, что именно эти изменения связаны со снижением массы тела. Необходимо детально изучать влияние пробиотических добавок на модуляцию микробиоты кишечника в контексте проницаемости кишечника, гормонов насыщения. Кроме того, сравнительный эффект различных штаммов также не изучался, хотя пробиотические эффекты варьировались у разных лиц. Эти проблемы открывают направления будущих исследований. Существует множество свидетельств того, что микробиота кишечника участвует в изменениях физиологической функции, этиологии, прогрессировании и лечении расстройств пищевого поведения.

Очень заманчиво пробовать использовать про- и/или пребиотические препараты добавок в качестве новых вмешательств в отношении расстройств пищевого поведения. Однако для этого должны быть проведены репрезентативные клинические исследования. Во-первых, необходимо различать кишечную микробиоту между различными классами расстройств пищевого поведения и иметь когорты с достаточным объемом выборки и подробным повторным отбором проб, чтобы фиксировать изменения в микробиологическом профиле и функции у разных людей и в ходе диагностики, прогрессирования заболевания, лечения. Затем их нужно соотнести с физиологическими, психологическими и когнитив-

ными изменениями для выявления бактерий, которые потенциально могут быть связаны с заболеванием. После этого бактерии-кандидаты должны быть протестированы *in vitro* и в моделях гнотобиотических животных, чтобы понять биологию взаимоотношений хозяина и микроорганизмов и основные молекулярные механизмы этой связи [83].

Другим направлением изменения количественного и качественного состава микробиоты при нарушениях питания и связанных с этим изменениях веса может быть ее пересадка. Например, при пероральном введении фекального материала от тучных мышей у обычных животных наблюдалось развитие инсулинорезистентности, несмотря на одновременное сокращение потребления пищи. Вероятно, данный феномен связан с более эффективным ферментированием углеводов пересаженной микробиотой (и в последующем — липолиза), что ведет к увеличению содержания жира тела [84]. Первое исследование по пересадке микробиоты пациентам, страдающим ожирением, от лиц с нормальным весом, выполненное у людей, показывает повышение чувствительности тканей к инсулину [85].

Однако даже в экспериментах на животных не накоплено достаточного количества данных об успешном влиянии пересадки микробиоты на вес [86]. Между тем предварительные исследования показывают, что микробиота может играть роль в развитии ишемической болезни сердца, артеарильной гипертензии, жировой болезни печени, атеросклероза и целого ряда других хронических неинфекционных заболеваний. В связи с этим перспективным воздействием может оказаться трансплантация микробиоты кишечника и/или использование про- и пребиотиков.

4. Инфекционные заболевания, вакцинация, аллергия

Баланс микробиоты и иммунной системы организма является основополагающим в патогенезе таких заболеваний, как ревматоидный артрит и рассеянный склероз. Обсуждается роль микроорганизмов кишечника в развитии анкилозирующего спондилоартрита, системной красной волчанки и псориаза. При этом не отрицается роль наследственности, гигиены, социально-экономического статуса, курения, характера питания, использования лекарственных препаратов, в первую очередь антибиотиков, уровня витамина D, гормонального фона и др. Примечательно, что при перечисленных выше нозологиях синдром раздраженного кишечника встречается в 2—3 раза чаще, чем в целом в популяции [87].

В эксперименте на мышах длительное введение антибиотиков (ампициллин, ванкомицин, неомицинсульфат и метронидазол) приводило к нарушению микробиоценоза кишечника с одновременным развитием аутоиммунного энцефалита. Тяжесть заболевания была связана со сни-

жением уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов и повышением уровня противовоспалительных цитокинов, включая IL-10 и IL-13 [88]. Исследована способность пробиотиков к изменению клинического течения экспериментального аутоиммунного эцефалита у мышей. Показано, что профилактическое лечение *Lactobacillus paracasei* и *L. plantarum* индуцирует Treg-клетки в брыжеечных лимфатических узлах и увеличивает продукцию фактора некроза опухолей β_1. Интересно отметить, что введение только одного штамма не имело терапевтического эффекта, тогда как комбинированное введение подавляло признаки болезни. Редукция заболевания была связана с ослаблением провоспалительного ответа Th_1/Th17 и индукцией Treg-клеток и повышением уровня IL-10 [89]. Другой пробиотик на основе *Bifidobacterium animalis* имел сходные эффекты [90]. Также пероральное введение штамма *Lactococcus lactis*, который продуцирует белок теплового шока-65, препятствует развитию аутоиммунного энцефалита у мышей. Авторы объясняют данный эффект повышением продукции IL-10 и снижением продукции IL-17 [91].

Мало что известно о том, какое влияние может оказывать микробиота кишечника на этиопатогенез рассеянного склероза у человека. Сообщается, что пациенты со стройкой ремиссией по сравнению находящимися в стадии обострения имеют разные уровни *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* и что сдвиги в численности *Firmicutes* были более значительными у пациентов, получавших иммуномодулирующий препарат глатирамера ацетат [92]. Показано также, что применение витамина D у пациентов связано с изменениями в численности *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria* [93]. Также сообщалось, что специфические таксоны, включая *Faecalibacterium*, ниже у лиц с рассеянным склерозом. Следует отметить, что *Faecalibacterium* считаются иммуносупрессорными микроорганизмами за счет продукции специфических короткоцепочечных жирных кислот. У пациентов, получавших копаксон (галтирамера ацетат), были обнаружены сдвиги в микробном сообществе, включая *Bacteroidaceae*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Lactobacillaceae*, *Clostridium* [94]. Основные исследования показывают, что дисбактериоз кишечника связан с развитием, прогрессированием и лечением рассеянного склероза. По всей видимости, основу патогенеза заболевания составляет снижение разнообразия *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, которые важны для иммунорегуляции и производства короткоцепочечных жирных кислот.

Также изучается роль бактерии как аутоиммунного триггера в патогенезе ревматоидного артрита. Первое сообщение относится к 1965 г., когда в фекалиях пациентов было обнаружено повышенное содержание *Clostridium perfringens* типа A [95]. В эксперименте на безмикробных крысах доказано 100% развитие тяжелой формы поражения суставов [96]. Введение таким животным *E. Coli* и *Bacteroides* дает защитный эффект

[97]. У людей на ранних стадиях заболевания (до 6 мес) в фекалиях по сравнению со здоровыми значительно меньше бифидобактерий, появляются подгруппа *Bacteroides fragilis*, бактерии подгруппы *Eubacterium rectale*, *Clostridium coccoides* и *Bacteroides, Porphyromonas, Prevotella* [98]. В другом исследовании специально авторы идентифицировали значительно больше *Lactobacillus* в кишечнике больных ревматоидным артритом по сравнению с контрольной группой. Также сообщалось об увеличении разнообразия и численности бактерий, что указывает на возможную связь между популяциями *Lactobacillus* и началом заболевания и/или его прогрессированием. Обилие сообществ *Lactobacillus* при ревматоидном артрите крайне важно, поскольку эти микроорганизмы считаются пробиотическими, иными словами, их рассматривают как приносящие пользу организму хозяина [99]. Описана связь между прогрессированием заболевания и численностью *Prevotella copri*. Причем увеличение численности *Prevotella* соответствовало сокращению численности нескольких полезных микроорганизмов, включая *Bacteroides* [100]. Существует клиническое доказательство того, что пробиотики (*L. casei*) в качестве дополнительной терапии улучшают статус у пациентов с ревматоидным артритом [101].

У 70% пациентов с анкилозирующим спондилоартритом отмечается синдром раздраженного кишечника. По сравнению со здоровыми кишечник пациентов обогащен *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Rikenellaceae*, *Porphyromonadaceae* и *Bacteroidaceae* при одновременном истощении *Veillonellaceae* и *Prevotellaceae*. Также при заболевании возрастает общее разнообразие микроорганизмов кишечника. Авторы также сообщили об уменьшении численности стрептококков и актиномицетов при спондилоартрите и не заметили изменения численности *Klebsiella* [102]. Пробиотический препарат, содержащий *S. salivarius*, *B. lactis* и *L. acidophilus*, не показал значимой пользы у пациентов со спондилоартритом [103].

Роль микробиоты при системной красной волчанке только начинает изучаться. Сообщается, что при заболевании наблюдается значительное снижение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*, аналогичное сдвигам, наблюдаемым при диабете 2-го типа [104].

При экземе возрастает число аэробных бактерий, например золотистого стафилококка, и уменьшается доля лактобацилл, *Bifidobacterium* и *Bacteroides.* Большинство исследований связывают подобные нарушения у детей с кесаревым сечением, искусственным вскармливанием и/или применением пероральных антибиотиков в раннем детском возрасте. Обсуждается, в какой степени пробиотки могут быть использованы в комплексной терапии заболевания [105].

Роль микроорганизмов кожи в патогенезе псориаза давно изучена. Роль микробиоты кишечника начинает исследоваться. Показано, что в

фекалиях у пациентов по сравнению с контролем тип *Proteobacteria* был чрезмерно представлен, при этом было снижено разнообразие *Staphylococci* и *Propionibacteria* [106]. Сокращение микробного разнообразия в кишечнике при развитии псориаза с одновременным истощением полезных бактерий было показано и в другом исследовании. При этом изменения более драматичны при псориатическом артрите [107].

В последние годы также изучается роль микробиоты в патогенезе аллергических заболеваний. Например, уменьшенное разнообразие микробов в кишечнике у младенцев было связано с повышенным аллергическим риском у детей школьного возраста [108]. Более низкое разнообразие бактерий, таких как *Bifidobacterium*, *Akkermansia* и *Faecalibacterium*, наряду с более высоким содержанием определенных грибов, включая *Candida* и *Rhodotorula* у новорожденных, может предрасполагать к восприимчивости к аллергии, влияя на дифференцировку Т-клеток [109]. Выявлено, что у детей с манифестацией атопического дерматита в первые 6 мес жизни уже изначально регистрируется активная колонизация кишечника условно-патогенной микрофлорой, преимущественно аэробными грамотрицательными бактериями, спектр которых практически идентичен таковому у их матерей. У детей выявлена высокая интенсивность продукции гистамина уже на доклиническом этапе атопического дерматита, что может быть связано с нарушением баланса таких бактерий, как *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*. При этом следует понимать, что ЖКТ является основным депо гистамина. Однако влияет ли микрофлора кишечника на продукцию гистамина или же его высвобождение, не изучалось [110]. У детей с непереносимостью коровьего молока отмечено низкое разнообразие бактерий родов *Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium* и *Rothia*. Добавление таким детям в смесь для вскармливания пробиотика на основе *Lactobacillus* привело к повышению толерантности к коровьему молоку, увеличению разнообразия фекальных бактерий и содержания бутирата в фекалиях [111].

Исследования последних лет позволили выдвинуть гипотезу о том, что микробиота кишечника, особенно в раннем возрасте, играет критическую роль в патогенезе бронхиальной астмы. В овальбуминовой модели астмы у мышей введение пробиотика на основе *Lactobacillus* обеспечило защиту от симптомов аллергии. При этом введение живых *Lactobacillus reuteri* приводило к снижению гиперчувствительности дыхательных путей, в то время как лечение *Lactobacillus salivarius* не влияло на реактивность бронхов [112]. Было также показано, что антибиотики (которые нарушают композицию микробиоты кишечника) увеличивают воспаление дыхательных путей на мышиных моделях астмы [113]. В фекалиях у детей в возрасте 1 года, имеющих признаки бронхиальной астмы, по сравнению со здоровыми идентифицировано уменьшение численности четы-

рех бактериальных родов: *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Rothia* и *Veillonella*. Причем эти изменения отмечались начиная с 3-месячного возраста, еще до манифестации клинических симптомов; также отмечалось снижение ацетата в фекалиях [114]. Начиная с этого периода времени у будущих астматиков наблюдается снижение *Lachnospira* и повышение *Clostridium neonatale* [115]. Следовательно, уже в возрасте 3 мес по состоянию микробиоты можно прогнозировать возможное развитие бронхиальной астмы. Не отрицая роль кишечной микробиоты, отметим, что при данном заболевании также отмечаются модификации видового состава микроорганизмов, колонизирующих дыхательные пути. Анализ 16S рРНК образцов мокроты показал более высокое бактериальное разнообразие и повышенное количество протеобактерий у взрослых с астмой по сравнению со здоровыми [116]. Другое исследование на взрослых пациентах, посвященное анализу бронхиальной микробиоты, показало, что тяжесть заболевания сопряжена с обогащением *Actinobacteria* и *Klebsiella* [117]. Следует отметить, что есть предварительные исследования применения пробиотиков при бронхиальной астме и некоторых других атопических заболеваниях. Первые исследования дают обнадеживающий результат, однако остаются открытыми вопросы о выборе того или иного бактериального штамма, длительности терапии, а, самое главное, возраста, когда данные вмешательства могут быть эффективны. Есть авторы, утверждающие, что подобные вмешательства должны быть сделаны до 3-месячного возраста, еще лучше — до рождения ребенка, так как имеется ряд сведений о том, что микробиота матери может играть критическую роль в дальнейшем развитии бронхиальной астмы будущего ребенка [118]. Однако ответы на подобные вопросы могут быть даны только в последующих клинических исследованиях.

Интересно отметить, что аллергические заболевания характеризуются изменениями не только кишечной микробиоты; также при них изменяется микробное сообщество кожи. У пациентов с атопическим дерматитом отмечается заметное снижение микробного разнообразия кожи во время вспышек заболевания; эффективное лечение восстанавливает разнообразие в бактериальном сообществе кожи [119]. Обострения характеризуются увеличением содержания патогенного *S. aureus* (что частично объясняет общее снижение микробного разнообразия). Высвобождение δ-токсина *S. aureus* индуцирует дегрануляцию тучных клеток и усугубляет аллергическую сенсибилизацию к антигену [120]. В какой степени применение про- и пребиотиков способно повлиять на микробиоту кожи при аллергических заболеваниях — неизвестно.

Микробиота кишечника играет критическую роль в защите от целого ряда инфекционных заболеваний. Было показано, что кишечные микроорганизмы ограничивают вторжение *Salmonella typhimurium* [121]. Бакте-

рии кишечника способствуют секреторному IgA-ответу, который инактивирует ротавирус и нейтрализует холерный токсин [122]. Критическая роль микробиоты кишечника в создании иммунной защиты от инфекции простирается далеко за пределы локальной среды ЖКТ. Фактически, экспериментальные данные показывают, что микробная сигнализация кишечника активно формирует системный иммунный ответ, контролируя гематопоэз в первичных иммунных сайтах. Сигналы, полученные из микробиоты, поддерживают развитие предшественников гранулоцитов и моноцитов в костном мозге, которые влияют на множественные иммунные популяции. Это в свою очередь определяет эффективность ранних иммунных ответов на инфекцию. Так, отсутствие сигналов, полученных из микробиоты, обусловило восприимчивость к системным моноцитогенам *Listeria* и инфекции *Staphylococcus aureus* [123]. Реакционная защита, связанная с кислородом, защищающая альвеолярные макрофаги при респираторной инфекции пневмонии *Klebsiella*, также модулировалась микробиотой кишечника [124].

Способность монтировать адаптивные иммунные ответы также зависит от микробных сигналов кишечника. Это было четко продемонстрировано на модели мышиной вакцины против сезонного гриппа, где отсутствие микробиоты кишечника значительно ослабляло величину реакции выработки защитных антител [125]. Манипуляция кишечными микробами для усиления иммунной функции не является новой концепцией. В настоящее время исследования, посвященные пребиотическому вмешательству, не обнаружили эффективности для повышения чувствительности к вакцинации [126]. Однако существуют убедительные доказательства, полученные в клинических исследованиях, показывающие, что у взрослых пробиотики способны модулировать иммунитет. Например, *Bifidobacterium lactis* и *Lactobacillus acidophilus* значительно улучшали специфический IgG-ответ, индуцированный пероральной холерной вакциной [127], а *Lactobaccillus paracasei* значительно увеличивал специфический IgG-ответ на противогриппозную вакцину [128]. Кроме того, *L. Casei* и ряд других пробиотических штаммов показали защитный эффект против острых инфекций верхних дыхательных путей [129]. Обилие фекальных *Actinobacteria* и *Bifidobacterium* положительно коррелирует с более высокими ответами на пероральные и парентеральные вакцины. Напротив, большое количество *Clostridiales*, *Enterobacteriales* и *Pseudomonadales* было связано с нейтрофилией и более низкими ответными реакциями [130].

ЖКТ является основным местом репликации ВИЧ, а нарушения пищеварения являются наиболее частыми жалобами у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Пациенты с ВИЧ-инфекцией часто имеют сниженное образование соляной кислоты желудка, что может быть причиной большего риска оппортунистической инфекции. Кроме того, отсроченное опорожне-

ние желудка может способствовать усилению бактериальной колонизации верхних отделов пищеварительного тракта, играя ключевую роль в развитии хронической диареи и потере веса, а также дисфагии. ВИЧ-инфекция оказывает неблагоприятное воздействие на взаимодействие между микробиотой и иммунной системой. С прогрессирующим снижением иммунитета, связанным с неэффективным восстановлением эпителия кишечника и повышенной эпителиальной проницаемостью, у пациентов с ВИЧ-инфекцией источаются стенки тонкой кишки, их складки несколько увеличиваются, однако атрофия микроворсинок уменьшает площадь их поверхности. Это приводит к мальабсорбции, дискомфорту в области пищеварительного тракта и снижению потребления питательных веществ [131]. Наблюдается сдвиг микробных популяций кишечника с обогащением либо провоспалительных, либо потенциально патогенных бактериальных популяций, таких как *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans*, а также снижение уровня бифидобактерий и видового разнообразия *Lactobacillus* [132]. Несмотря на то что основным в лечении ВИЧ-инфекции остается использование антиретровирусных препаратов, гипотеза о том, что введение пробиотика защищает поверхность кишечника и может задержать прогрессирование ВИЧ-инфекции, была предложена несколько лет назад. Использование пробиотиков может быть недорогим и потенциально полезным для снижения заболеваемости и смертности от ВИЧ [133]. Восстановление кишечника с помощью пробиотического лечения может защищать поверхность кишечника и замедлять прогрессирование СПИДа [134]. Пробиотик на основе *Lactobacillus rhamnosus* приводил к увеличению числа CD4+-клеток у пациентов с ВИЧ [135]. У ВИЧ-инфицированных субъектов диетическое использование пробиотика на основе *Lactobacillus casei* приводило к увеличению числа CD56+-клеток и снижению воспалительного статуса [136]. Есть предварительные данные о том, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией пробиотики могут быть недорогим и доступным методом лечения заболеваний пародонта [137]. Исследования в области применения пробиотиков как комплиментарной терапии ВИЧ-инфекции продолжаются.

Таким образом, как следует из приведенных выше данных, микробиота кишечника тесно связана с патогенезом целого ряда инфекционных и аллергических заболеваний. Меньше изучены изменения микробиоты кожи и дыхательных путей. Имеются предварительные сведения о связи микробиоты кишечника с эффективностью вакцинации. Однако исследования относительно возможности использования про- и пребиотиков для монотерапии или комплексного лечения подобных состояний только проводятся. Первые результаты достаточно обнадеживающие для того, чтобы продолжать исследования в данной сфере.

5. Болезни мочевыводящих путей

Выше мы отмечали, что мочевыводящие пути имеют свою микробиоту. Ее роль в патогенезе воспалительных заболеваний мочевыводящих путей очевидна, хотя последние молекулярные исследования, возможно, заставят нас пересмотреть патогенез целого ряда патологий. Не столь очевидна роль микробиоты кишечника. В частности, есть исследования, показывающие, что прогрессирование почечной недостаточности может быть связано с патогенными микроорганизмами кишечника, которые могут синтезировать молекулы, обладающие потенциальной токсичностью по отношению к тканям почек [138]. Ферментация аминокислот тирозина и триптофана патогенными анаэробами приводит к образованию крезола и индола. После абсорбции эти соединения далее метаболизируются в печени с образованием крезилсульфата и индоксилсульфата. Эти соединения находятся в плазме крови в свободном и связанном виде (преимущественно с альбумином). Они выводятся преимущественно за счет трубчатой секреции и одновременно при этом являются уремическими токсинами [139]. Клинические исследования подтверждают, что концентрация индоксилсульфата является маркером прогрессии хронических заболеваний почек [140]. Уровни сульфата крезола у пациентов с почечной недостаточностью повышались синхронно с уменьшением оценочной скорости клубочковой фильтрации [141].

Изменение микробиоты кишечника при заболеваниях почек может быть связано с большим числом механизмов **(табл. 2)**. Причем это влияние взаимное. Прогрессирование заболеваний почек и мочевыводящих путей усугубляет дисбиоз микробиоты кишечника. С другой стороны, чем больше степень выраженности дисбиоза, тем больше его влияние на состояние почек и мочевыводящих путей.

В отечественном эпидемиологическом исследовании в мочевых камнях в высоких титрах выявлены кокки, бациллы, коринебактерии *Streptococcus mutans*, *Lactococcus*, *Acinetobacter/Moraxella, Staphylococcus*; *Streptococcus/Ruminococcus*, анаэробы *Eubacterium lentum* (группа А), *Eubacterium*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium coccoides*, *Fusobacterium/Haemophylus*; аэробные актинобактерии *Actinomyces viscosus*, *Nocardia asteroids*, *Streptomyces*; энтеробактерии *Helicobacter pylori*; микроскопические грибы; вирусы простого герпеса, вирус Эпштейна—Барр. Вероятно, инфекционные агенты играют пусковую роль в механизме дестабилизации коллоидных свойств мочи, особенно при рецидивирующем течении, что является фактором для образования мегамолекулярных комплексов, приводящих к образованию мочевого камня. Вместе с тем в процессе формирования конкремента с большим содержанием инфекционных агентов происходит повреждение почечных канальцев, что приводит к

Таблица 2. **Взаимосвязь заболеваний мочевыводящих путей с микробиотой кишечника [142]**

Влияние заболеваний почек на микробиоту кишечника	Влияние микробиоты кишечника на развитие и прогрессирование заболеваний почек
Вынужденное изменение режима питания, в частности ограничение потребления пищевых волокон, белков. Антибиотикотерапия, в том числе использование системных антибиотиков. Накопление в крови избытка азотистых продуктов обмена, которые поступают в том числе в кишечник и служат субстратом для размножения ряда микроорганизмов. Хронические заболевания почек приводят к развитию артериальной гипертензии; для артериальной гипертензии характерно снижение видового разнообразия микроорганизмов кишечника по сравнению со здоровыми	Модулирующее влияние микробиоты на выработку IgA не только в кишечнике, но и (в частности) в почках (изменение видового состава микроорганизмов кишечника приводит к снижению и/или изменению местной иммунной системы мочевыводящих путей). Синтез короткоцепочечных жирных кислот, которые могут влиять на функцию почек прямо или опосредованно. Синтез микроорганизмами, например *Staphylococcus aureus*, факторов, провоцирующих аутоиммунное повреждение. Циркулирование антигенов микроорганизмов, например *Helicobacter pylori*, в крови с последующим осаждением в тканях почек

образованию мукопротеинов с образованием геля, в котором и происходит накопление наночастиц. Использование комплексного изучения микробиоты конкрементов, особенно при рецидивирующем течении нефролитиаза, позволяет на новом патогенетическом уровне осуществлять профилактику мочевого камнеобразования [143].

Исходя из представлений о роли микробиоты кишечника в патогенезе заболеваний мочевыводящих путей и почек, проводятся исследования по применению про- и пребиотиков в комплексной терапии пациентов с подобными заболеваниями. Так, в рандомизированном контролируемом одностороннем клиническом исследовании с кроссоверным дизайном изучали влияние добавления смолы аравийской камеди (пребиотик, аналог инулина) у пациентов с хронической почечной недостаточностью, получающих диету с низким содержанием белка. Через 4 нед после приема пребиотика увеличилась экскреция фекального азота и снизилась концентрация азота мочевины в сыворотке по сравнению с группой плацебо [144]. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью применение камеди акации привело к улучшению качества жизни [145].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, изучающем влияние пробиотиков на уровни цитокинов сыворотки и эндотоксина у пациентов с перитонеальным диализом, у пациентов, получавших пробиотики, были более низкие провоспалительные цитокины и уровни эндотоксина, тогда как содержание противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 (ИЛ-10) в сыворотке значительно

увеличились [146]. В систематическом обзоре показано, что использование йогурта с пробиотиком дает положительный клинический эффект у пациентов с почечной недостаточностью [147]. Сообщается о позитивном опыте при одновременном использовании про- и пребиотиков при прогрессировании почечной недостаточности [148]. В другом исследовании показано, что синхронная терапия про- и пребиотиками, хотя не приводила к значительному снижению уровней индоксилсульфата в сыворотке, но уменьшала уровень крезилсульфата и благоприятно изменяла микробиоз кишечника. Что особенно важно, наблюдалось увеличение числа и разнообразия *Bifidobacterium* и истощение *Ruminococcaceae* [149].

Ряд исследований последнего времени посвящен *Lactobacillus rhamnosus* и *Lactobacillus reuteri*. Считается, что при пероральном введении данный микроорганизм способен заселять мочевыводящие и родовые пути, способствуя формированию в них нормальной микрофлоры. Данные лактобактерии имеют целый ряд защитных свойств. Они способны вырабатывать специфический поверхностно-активный белок, который препятствует фиксации патогенов на клетках слизистых мочевыводящих и родовых путей. *L. rhamnosus* и *L. reuteri* обладают выраженным антагонизмом по отношению к патогенной и условно-патогенной флоре, тем самым предотвращая развитие урогенитальных инфекций, и могут быть эффективны для их профилактики (как монотерапия) или лечения (в составе комплексной терапии). Эффективность профилактики и лечения повышается при вагинальном введении свечей, содержащих эти же микроорганизмы [150]. Отметим, что для пробиотиков на основе *Lactobacillus rhamnosus* описан еще целый ряд интересных эффектов. Есть сообщения, что данные лактобациллы эффективны для борьбы с диарей. Обнаружено, что *L. rhamnosus* повышают эффективность вакцинации и могут способствовать редукции симптомов аллергии [151].

Есть одно сообщение об успешной фекальной трансплантации у пациентов с хронической почечной недостаточностью [152].

6. Заключение

Суммируя приведенные в данной главе сведения, очевидна роль микробиоты как интегрального фактора в патогенезе заболеваний с участием различных локусов организма.

Нарушение состава микроорганизмов кишечника (дисбаланс и снижение содержания лакто- и бифидобактерий) выполняет не меньшую роль в развитии заболевания, чем бактерии локального сайта в организме.

Коррекция микробиоты кишечника путем насыщения штаммами лакто- и бифидобактерий как неспецифический метод коррекции течения болезней требует дальнейшего изучения в рамках эффективности и

безопасности применения конкретных штаммов микроорганизмов, входящих в состав лекарственного средства.

Наиболее изученными пробиотическими штаммами, доказавшими свою эффективность и безопасность как для коррекции заболеваний ЖКТ, так и других локусов, следует считать:

— *LGG*,
— *B. lactis BB12* (в комбинации с *S. thermophilus TH4*),
— *E. faecium SF68* (без и в комбинации с *B. longum BB46*),
— *S. boulardii*,
— *L. reuteri.*

Учитывая штаммспецифичность препаратов группы Бифиформ можно с уверенностью сказать, что:

1. Наибольший уровень доказательности в лечении заболеваний ЖКТ получили препараты пробиотиков, содержащие штаммы лакто- и бифидобактерий, в том числе входящих в состав препарата Бифиформ: *Lactobacillus acidophilus* (NCFM), *Lactobacillus paracasei* (Lpc-37), *Bifidobacterium lactis* (Bi-07), *Bifidobacterium lactis* (Bl-04), *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecium* (SF 68), *Bifidobacterium lactis* (BB-12) 10^8 КОЕ, *Streptococcus thermophilus* (TH-4) 10^7 КОЕ [6, 7, 14, 17, 24].

2. Доказанная эффективность и безопасность пробиотиков, содержащих *L. GG*, *Bifidobacterium lactis*, *Streptococcus thermophilus* при большинстве заболеваний ЖКТ, становится главным обоснованием в плане продвижения и поиска преимуществ для препарата Бифиформ в педиатрической и акушерско-гинекологической практике: профилактика и лечение острых кишечных инфекций легкой и средней степени тяжести; профилактика антибиотик-ассоциированной диареи; инфекция *H. pylori* в качестве адъювантной терапии; профилактика и лечение функциональных расстройств ЖКТ — синдрома раздраженного кишечника и младенческих кишечных колик; профилактика некротизирующего энтероколита у недоношенных детей. Эффективность и дозировка штаммов, входящих в препарат, оптимальна для лечения и безопасного достижения устойчивой ремиссии заболевания. Установлена клиническая эффективность при сочетании указанных штаммов и данной концентрации лакто- и бифидобактерий [6, 7, 14, 17, 24].

3. Проведенные исследования доказывают, что *Bifidobacterium bifidum*, *longum*, *infantis*, *Lactobacillus acidophylus* или *Lactobacillus GG*, *Enterococcus faecium* обладают антибиотико- и кислотоустойчивостью, содержат бактерии, поддерживающие жизнедеятельность других полезных бактерий и соответствуют требованиям, доказанным рандомизированными исследованиями. Включение препарата Бифиформ в программы профилактики социально значимых заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение) [70, 75, 83, 84].

4. Пероральный прием штаммов, входящих в состав препарата Бифиформ, благоприятно влияет на течение инфекций мочевых путей, качество жизни у больных с почечной недостаточностью [142, 143].

5. При психических заболеваниях уровень доказательности для данных штаммов невысокий, но при стрессах, избыточных психофизических нагрузках, тревожности показано благоприятное влияние препаратов [30, 31].

6. При инфекциях и иммунодефицитах также продемонстрированы эффекты штаммов *Bifidobacterium bifidum*, *longum*, *infantis*, *Lactobacillus acidophylus* или *Lactobacillus GG*, *Enterococcus faecium* за счет влияния на соотношение субпопуляций лимфоцитов, Th1/Th2, повышения активности Т-хелперов [133—135].

7. Так как в жидких пробиотиках, например в составе кефира, йогурта и т.д., нет гарантии жизнеспособности микроорганизмов в условиях длительного хранения, Бифиформ остается предпочтительной формой, тем более пробиотик заключен в кислотоустойчивую оболочку, что делает эффективными незащищенные в кислой среде ЖКТ микроорганизмы в любом возрасте [80, 81].

8. Так как на нормальную микробиоту негативно влияет избыток углеводов (прежде всего легкоусваиваемых), микробиота количественно и качественно связана с образом жизни, препарат является перспективным для включения в программу снижения веса, спортивных тренировок, работы врачей в фитнес- и эстетических центров, образовательных учреждений. О препарате следует информировать специалистов в кабинетах здорового ребенка в детских поликлиниках, центрах реабилитации и социального обслуживания, площадках здоровья в образовательных учреждениях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gibson PR, Varney J, Malakar S, Muir JG. Food components and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1158-1174.
2. Triantafyllou K, Chang C, Pimentel M. Methanogens, methane and gastrointestinal motility. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014;20:31-40. https://doi.org/10.5056/jnm.2014.20.1.31
3. Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL, et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr.* 2012;142:1510-1518. https://doi.org/10.3945/jn.112.159285
4. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1547-1561. https://doi.org/10.1038/ajg.2014.202
5. Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012;18:4012-4018. https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i30.4012

6. Hungin AP, Mulligan C, Pot B, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice — an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:864-886. https://doi.org/10.1111/apt.12460
7. Riezzo G, Orlando A, D'Attoma B, et al. Randomised clinical trial: efficacy of Lactobacillus paracasei-enriched artichokes in the treatment of patients with functional constipation — a double-blind, controlled, crossover study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:441-450. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04970.x
8. Stratiki Z, Costalos C, Sevastiadou S, et al. The effect of a bifidobacter supplemented bovine milk on intestinal permeability of preterm infants. *Early Hum Dev.* 2007;83(9):575-579.
9. Lee DJ, Drongowski RA, Coran AG, et al. Evaluation of probiotic treatment in a neonatal animal model. *Pediatr Surg Int.* 2000;16:237-242.
10. Cilieborg MS, Thymann T, Siggers R, et al. The incidence of necrotizing enterocolitis is increased following probiotic administration to preterm pigs. *J Nutr.* 2011;141:223-230.
11. Guenther K, Straube E, Pfister W, et al. Severe sepsis after probiotic treatment with Escherichia coli NISSLE 1917. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:188-189.
12. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, et al. Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics.* 2005;115:178-181.
13. Sawh SC, Jansen S, Reynaert ChJ, Jones PhM. Prevention of necrotizing enterocolitis with probiotics: a systematic review and meta-analysis. *Peer J.* 2016;4:e2429. https://doi.org/10.7717/peerj.2429
14. Miller LE, Zimmermann AK, Ouwehand AC. Contemporary meta-analysis of short-term probiotic consumption on gastrointestinal transit. *World J Gastroenterol.* 2016;22(21):5122-5131. https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i21.5122
15. Arboleya S, Watkins C, Stanton C, Ross RP. Gut Bifidobacteria Populations in Human Health and Aging. *Front Microbiol.* 2016;7:1204. Published online 2016 Aug 19. https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01204
16. Kristensen NB, Bryrup Th, Allin KH, Nielsen T, Hansen TH, Pedersen O. Alterations in fecal microbiota composition by probiotic supplementation in healthy adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Genome Medicine.* 2016;8:52. https://doi.org/10.1186/s13073-016-0300-5
17. Mary Ellen Sanders. Probiotics and microbiota composition. *BMC Med.* 2016;14:82. https://doi.org/10.1186/s12916-016-0629-z
18. Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В. Анализ профилактического и лечебного действия пробиотических препаратов с позиций новых научных технологий. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2015;2:90-104.
19. WGO. *Probiotics and Prebiotics.* World Gastroenterology Organization. 2011. Accessed 30 Aug 2015. http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2012%20 Probiotics_ NEW%20 FINAL_sp. pdf
20. Alper Evrensel, Mehmet Emin Ceylan. Fecal Microbiota Transplantation and Its Usage in Neuropsychiatric Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2016;14(3):231-237.
21. The European FMT Working Group. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *GUT.* 2016;66:4. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313017
22. Hyun Ho Choi, Young-Seok Cho. Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives. *Clin Endosc.* 2016;49(3):257-265. https://doi.org/10.5946/ce.2015.117
23. Lye Huey Shi, Kunasundari Balakrishnan, Kokila Thiagarajah, Nor Ismaliza Mohd Ismail, and Ooi Shao Yin Trop. Beneficial Properties of Probiotics. *Life Sci Res.* 2016;27(2):73-90. https://doi.org/10.21315/tlsr2016.27.2.6
24. Ishibashi N, Yamazaki S. Probiotics and safety. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2001;73(2):465-470.
25. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989;299:1259-1260. https://doi.org/10.1136/bmj.299.6710.1259
26. Kopp MV, Goldstein M, Dietschek A, Sofke J, Heinzmann A, Urbanek R. Lactobacillus GG has in vitro effects on enhanced interleukin-10 and interferon-gamma release of mononuclear

cells but no in vivo effects in supplemented mothers and their neonates. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:602-610.
https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02911.x

27. Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, Chaumaz G, Eutamene H, Ferrier L, et al. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37:1885-1895.
https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.03.024
28. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. Effects of the probiotic Bifidobacterium infantis in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*. 2010;170(4):1179-1188.
https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.08.005
29. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr*. 2011;105:755-764.
https://doi.org/10.1017/S0007114510004319
30. Evrensel A, Ceylan ME. Gut-brain axis: the role of gut microbiota in the psychiatric disorders. *Curr Approach Psychiatry*. 2015;7:461-472.
31. Кирпиченко А.А., Ким И.Ю. Психобиотики: способна ли микробиота кишечника оказывать влияние на психическое здоровье хозяина? *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2017;16:2:26-42.
32. Frémont M, Coomans D, Massart S, De Meirleir K. High-throughput 16S rRNA gene sequencing reveals alterations of intestinal microbiota in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. *Anaerobe*. 2013;22:50-56.
https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2013.06.002
33. Xu MQ, Cao HL, Wang WQ, Wang S, Cao XC, Yan F, et al. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. *World J Gastroenterol*. 2015;21:102-111.
https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i1.102
34. Finegold SM, Molitoris D, Song Y, Liu C, Vaisanen ML, Bolte E, et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis*. 2002;35(suppl 1):6-16.
https://doi.org/10.1086/341914
35. Mezzelani A, Landini M, Facchiano F, Raggi ME, Villa L, Molteni M, De Santis B, Brera C, Caroli AM, Milanesi L, Marabotti A. Environment, dysbiosis, immunity and sex-specific susceptibility: A translational hypothesis for regressive autism pathogenesis. *Nutr Neurosci*. 2014.
36. Aroniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation: past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29:79-84.
https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32835a4b3e
37. Finegold SM. Therapy and epidemiology of autism — clostridial spores as key elements. *Med Hypotheses*. 2008;70:508-511.
38. Ananthaswamy A. Faecal transplant eases symptoms of Parkinson's disease. *New Sci*. 2011;209:8-9.
39. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, Haapaniemi E, Kaakkola S, Eerola-Rautio J, Pohja M, Kinnunen E, Murros K, Auvinen P. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord*. 2015;30:350-358.
40. Jiaying Wu, Yuyu Zhang, Hongyu Yang, Yuefeng Rao, Jing Miao, Xiaoyang Lu. Intestinal Microbiota as an Alternative Therapeutic Target for Epilepsy. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2016;9032809.
https://doi.org/10.1155/2016/9032809
41. Wu H-J, Ivanov II, Darce J, et al. Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity*. 2010;32(6):815-827.
https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.06.001
42. Atarashi K, Tanoue T, Ando M, et al. Th17 cell induction by adhesion of microbes to intestinal epithelial cells. *Cell*. 2015;163(2):367-380.
https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.058
43. Cámara-Lemarroy CR, Rodriguez-Gutierrez R, Monreal-Robles R, Marfil-Rivera A. Gastrointestinal disorders associated with migraine: A comprehensive review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(36):8149-8160.

44. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry*. 2013;18:666-673.
45. di Giancamillo A, Vitari F, Bosi G, Savoini G, Domeneghini C. The chemical code of porcine enteric neurons and the number of enteric glial cells are altered by dietary probiotics. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22:271-278.
46. Kamm K, Hoppe S, Breves G, Schröder B, Schemann M. Effects of the probiotic yeast Saccharomyces boulardii on the neurochemistry of myenteric neurones in pig jejunum. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16:53-60.
47. Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol*. 2014;817:195-219.
48. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, Guyonnet D, Legrain-Raspaud S, Trotin B, Naliboff B, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*. 2013;144:1394-1401, 1401.e1-4.
49. de Roos NM, Giezenaar CG, Rovers JM, Witteman BJ, Smits MG, van Hemert S. The effects of the multispecies probiotic mixture Ecologic Barrier on migraine: results of an open-label pilot study. *Benef Microbes*. 2015;6:641-646.
50. Lam YY, Maguire S, Palacios T, Caterson ID. Are the Gut Bacteria Telling Us to Eat or Not to Eat? Reviewing the Role of Gut Microbiota in the Etiology, Disease Progression and Treatment of Eating Disorders. *Nutrients*. 2017;9(6):602. https://doi.org/10.3390/nu9060602
51. Trace SE, Baker JH, Penas-Lledo E, Bulik CM. The genetics of eating disorders. *Annu Rev Clin Psychol*. 2013;9:589-620. https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185546
52. Mack I, Cuntz U, Gramer C, Niedermaier S, Pohl C, Schwiertz A, Zimmermann K, Zipfel S, Enck P, Penders J. Weight gain in anorexia nervosa does not ameliorate the faecal microbiota, branched chain fatty acid profiles, and gastrointestinal complaints. *Sci Rep*. 2016;6:26752. https://doi.org/10.1038/srep26752
53. Garakani A, Win T, Virk S, Gupta S, Kaplan D, Masand PS. Comorbidity of irritable bowel syndrome in psychiatric patients: A review. *Am J Ther*. 2003;10:61-67. https://doi.org/10.1097/00045391-200301000-00014
54. Raybould HE. Gut chemosensing: Interactions between gut endocrine cells and visceral afferents. *Auton Neurosci*. 2010;153:41-46. https://doi.org/10.1016/j.autneu.2009.07.007
55. Alcock J, Maley CC, Aktipis CA. Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. *Bioessays*. 2014;36:940-949. https://doi.org/10.1002/bies.201400071
56. Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, Hufnagle AR, Allen RG, Lyte M. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: Implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain Behav Immun*. 2011;25:397-407. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.023
57. Armougom F, Henry M, Vialettes B, Raccah D, Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in Lactobacillus in obese patients and Methanogens in anorexic patients. *PLoS ONE*. 2009;4:e7125. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007125
58. Monira S, Nakamura S, Gotoh K, Izutsu K, Watanabe H, Alam NH, Endtz HP, Cravioto A, Ali SI, Nakaya T, et al. Gut microbiota of healthy and malnourished children in bangladesh. *Front Microbiol*. 2011;2:228. https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00228
59. Smith MI, Yatsunenko T, Manary MJ, Trehan I, Mkakosya R, Cheng J, Kau AL, Rich SS, Concannon P, Mychaleckyj JC, et al. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science*. 2013;339:548-554. https://doi.org/10.1126/science.1229000
60. Thaiss CA, Zeevi D, Levy M, Zilberman-Schapira G, Suez J, Tengeler AC, Abramson L, Katz MN, Korem T, Zmora N, et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell*. 2014;159:514-529. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.048

61. Kasiraj AC, Harmoinen J, Isaiah A, Westermarck E, Steiner JM, Spillmann T, Suchodolski JS. The effects of feeding and withholding food on the canine small intestinal microbiota. *FEMS Microbiol Ecol.* 2016;92:fiw085.
https://doi.org/10.1093/femsec/fiw085
62. Forney KJ, Buchman-Schmitt JM, Keel PK, Frank GK. The medical complications associated with purging. *Int J Eat Disord.* 2016;49:249-259.
https://doi.org/10.1002/eat.22504
63. Garber AK, Sawyer SM, Golden NH, Guarda AS, Katzman DK, Kohn MR, Le Grange D, Madden S, Whitelaw M, Redgrave GW. A systematic review of approaches to refeeding in patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2016;49:293-310.
https://doi.org/10.1002/eat.22482
64. O'Keefe SJ. Tube feeding, the microbiota, and Clostridium difficile infection. *World J Gastroenterol.* 2010;16:139-142.
https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i2.139
65. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, Diabetes, and Gut Microbiota. The hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care.* 2010;33(10):2277-2284.
https://doi.org/10.2337/dc10-0556
66. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:11070-11075.
67. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444:1027-1031.
68. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006;444:1022-1023.
69. Sato Y, Fukudo S. Gastrointestinal symptoms and disorders in patients with eating disorders. *Clin J Gastroenterol.* 2015;8:255-263.
https://doi.org/10.1007/s12328-015-0611-x
70. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009;457:480-484.
71. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:534-538.
72. Penders J, Vink C, Driessen C, London N, Thijs C, Stobberingh EE. Quantification of Bifidobacterium spp., Escherichia coli and Clostridium difficile in faecal samples of breast-fed and formula-fed infants by real-time PCR. *FEMS Microbiol Lett.* 2005;243:141-147.
73. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, van den Brandt PA, Stobberingh EE. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics.* 2006;118:511-521.
74. da Silva ST, dos Santos CA, Bressan J. Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics. *Nutr Hosp.* 2013;28:1039-1048.
https://doi.org/10.3305/nh.2013.28.4.6525
75. Everard A, Lazarevic V, Gaïa N, Johansson M, Ståhlman M, Backhed F, et al. Microbiome of prebiotic-treated mice reveals novel targets involved in host response during obesity. *ISME J.* 2014;8:2116-2130.
https://doi.org/10.1038/ismej.2014.45
76. Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GG, Neyrinck AM, et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;60:2775-2786.
https://doi.org/10.2337/db11-0227
77. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1751-1759.
https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27465
78. Dewulf EM, Cani PD, Claus SP, Fuentes S, Puylaert PG, Neyrinck AM, et al. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut.* 2012;62:1112-1121.
https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303304

79. Dahiya DK, Renuka PM, Shandilya UK, Dhewa T, Kumar N, Kumar S, Puniya AK, Shukla P. Gut Microbiota Modulation and Its Relationship with Obesity Using Prebiotic Fibers and Probiotics: A Review. *Front Microbiol.* 2017;8:563. https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00563
80. Luoto R, Kalliomäki M, Laitinen K, Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *Int J Obes.* 2010;34:1531-1537. https://doi.org/10.1038/ijo.2010.50
81. Larsen N, Vogensen FK, Gøbel RJ, Michaelsen KF, Forssten SD, Lahtinen SJ, et al. Effect of Lactobacillus salivarius Ls-33 on fecal microbiota in obese adolescents. *Clin Nutr.* 2013;32:935-940. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.02.007
82. Lee SJ, Bose S, Seo J-G, Chung W-S, Lim C-Y, Kim H. The effects of co-administration of probiotics with herbal medicine on obesity, metabolic endotoxemia and dysbiosis: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Clin Nutr.* 2014;33:973-981. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.12.006
83. Zhao L. The gut microbiota and obesity: From correlation to causality. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11:639-647. https://doi.org/10.1038/nrmicro3089
84. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper L V, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 2004;101:15718-15723. [cited 2016 August 26].
85. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JFWM, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* [Internet]. 2012;143:913-6.e7. [cited 2014July9].
86. de Groot PF, Frissen MN, de Clercq NC, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. *Gut Microbes.* 2017;8(3):253-267. https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1293224
87. Forbes JD, Van Domselaar G, Bernstein ChN. The Gut Microbiota in Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Front Microbiol.* 2016;7:1081. https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01081
88. Ochoa-Repáraz J, Mielcarz DW, Ditrio LE, Burroughs AR, Foureau DM, Haque-Begum S, et al. Role of gut commensal microflora in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2009;183:6041-6050. https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900747
89. Lavasani S, Dzhambazov B, Nouri M, Fåk F, Buske S, Molin G, et al. A novel probiotic mixture exerts a therapeutic effect on experimental autoimmune encephalomyelitis mediated by IL-10 producing regulatory T cells. *PLoS ONE.* 2010;5:e9009. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009009
90. Ezendam J, De Klerk A, Gremmer ER, Van Loveren H. Effects of Bifidobacterium animalis administered during lactation on allergic and autoimmune responses in rodents. *Clin Exp Immunol.* 2008;154:424-431. https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03788.x
91. Rezende RM, Oliveira RP, Medeiros SR, Gomes-Santos AC, Alves AC, Loli FG, et al. Hsp65-producing Lactococcus lactis prevents experimental autoimmune encephalomyelitis in mice by inducing CD4+LAP+ regulatory T cells. *J Autoimmun.* 2013;40:45-57. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2012.07.012
92. Mowry E, Waubant E, Chehoud C, DeSantis T, Kuczynski J, Warrington J. Gut bacterial populations in multiple sclerosis and in health (P05.106). *Neurology.* 2012;78:P05.106.
93. Holmøy T, Torkildsen Ø. Can vitamin D reduce inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis? *Expert Rev Neurother.* 2016;16:233-235. https://doi.org/10.1586/14737175.2016.1146134
94. Cantarel BL, Waubant E, Chehoud C, Kuczynski J, DeSantis TZ, Warrington J, et al. Gut microbiota in multiple sclerosis. *J Investig Med.* 2012;63:729-734. https://doi.org/10.1097/JIM.0000000000000192
95. Mansson I, Colldahl H. The intestinal flora in patients with bronchial asthma and rheumatoid arthritis. *Allergy.* 1965;20:94-104.

https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1965.tb03360.x
96. Kohashi O, Kuwata J, Umehara K, Uemura F, Takahashi T, Ozawa A. Susceptibility to adjuvant-induced arthritis among germfree, specific-pathogen-free, and conventional rats. *Infect Immun.* 1979;26:791-794.
97. Kohashi O, Kohashi Y, Takahashi H, Ozawa A, Shigematsu N. Reverse effect of gram-positive bacteria vs. gram-negative bacteria on adjuvant-induced arthritis in germfree rats. *Microbiol Immunol.* 1985;29:487-497.
https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1985.tb00851
98. Vaahtovuo J, Munukka E, Korkeamaki M, Luukkainen R, Toivanen P. Fecal microbiota in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;351500—351505.
99. Liu X, Zou Q, Zeng B, Fang Y, Wei H. Analysis of fecal Lactobacillus community structure in patients with early rheumatoid arthritis. *Curr Microbiol.* 2013;67:170-176.
https://doi.org/10.1007/s00284-013-0338-1
100. Sher J, Sczesnak A, Longman R, Segata N, Ubeda C, Bielski C, et al. Expansion of intestinal Prevotella copri correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife.* 2013;2:e01202.
https://doi.org/10.7554/eLife.01202
101. Vaghef-Mehrabany E, Alipour B, Homayouni-Rad A, Sharif S-KK, Asghari-Jafarabadi M, Zavvari S. Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition.* 2014;30:430-435.
https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.09.007
102. Ebringer R, Cooke D, Cawdell DR, Cowling P, Ebringer A. Ankylosing spondylitis: Klebsiella and HL-A B27. *Rheumatol Rehabil.* 1977;16190-16196.
https://doi.org/10.1093/rheumatology/16.3.190
103. Jenks K, Stebbings S, Burton J, Schultz M, Herbison P, Highton J. Probiotic therapy for the treatment of spondyloarthritis: a randomized controlled trial. *J Rheumatol.* 2010;37:2118-2125.
https://doi.org/10.3899/jrheum.100193
104. Hevia A, Milani C, López P, Cuervo A, Arboleya S, Duranti S, et al. Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus. *MBio.* 2014;5:e1548-14.
https://doi.org/10.1128/mBio.01548-14
105. Chan CWH, Wong RS, Law PTW, Wong CL, Tsui SKW, Tang WPY, Sit JWH. Environmental Factors Associated with Altered Gut Microbiota in Children with Eczema: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2016;17(7):1147.
https://doi.org/10.3390/ijms17071147
106. Fahlén A, Engstrand L, Baker BS, Powles A, Fry L. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Arch Dermatol Res.* 2012;304:15-22.
https://doi.org/10.1007/s00403-011-1189-x
107. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, Attur M, Isaac S, Reddy SM, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:128-139.
https://doi.org/10.1002/art.38892
108. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BL, Skov T, Paludan-Muller G, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:646-652, e641-645.
109. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosh D, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med.* 2016;22:1187-1191.
110. Литяева Л.А., Носырева С.Ю. Влияние нарушений формирования кишечной микробиоты на процесс гистаминообразования и развитие аллергопатологии в раннем детском возрасте. *Журнал инфектологии.* 2017;9:1:55-61.
111. Berni Canani R, Sangwan N, Stefka AT, Nocerino R, Paparo L, Aitoro R, et al. Lactobacillus rhamnosus GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J.* 2016;10:742-750.
112. Forsythe P, Inman MD, Bienenstock J. Oral treatment with live Lactobacillus reuteri inhibits the allergic airway response in mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(6):561-569.
https://doi.org/10.1164/rccm.200606-821OC

113. Russell SL, Gold MJ, Hartmann M, Willing BP, Thorson L, Wlodarska M, Gill N, Blanchet MR, Mohn WW, McNagny KM, et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Rep.* 2012;13(5):440-447. https://doi.org/10.1038/embor.2012.32
114. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, Kuzeljevic B, Gold MJ, Britton HM, Lefebvre DL, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med.* 2015;7(307):307ra152. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab2271
115. Stiemsma L, Arrieta MC, Dimitriu P, Cheng J, Thorson L, Lefebvre D, Azad MB, Subbarao P, Mandhane P, Becker A, et al. Shifts in Lachnospira and Clostridium sp. in the 3-month stool microbiome are associated with preschool-age asthma. *Clin Sci (Lond).* 2016;130(23):2199-2207. https://doi.org/10.1042/CS20160349
116. Marri PR, Stern DA, Wright AL, Billheimer D, Martinez FD. Asthma-associated differences in microbial composition of induced sputum. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):346-352. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.11.013
117. Huang YJ, Nariya S, Harris JM, Lynch SV, Choy DF, Arron JR, Boushey H. The airway microbiome in patients with severe asthma: associations with disease features and severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(4):874-884. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.044
118. Stiemsma LT, Turvey SE. Asthma and the microbiome: defining the critical window in early life. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2017;13:3. https://doi.org/10.1186/s13223-016-0173-6
119. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, Nomicos E, Polley EC, Komarow HD, Murray PR, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Research*. 2012;22:850-859.
120. Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, Chan SM, Munoz-Planillo R, Hasegawa M, Villaruz AE, Cheung GY, McGavin MJ, Travers JB, et al. Staphylococcus delta-toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature.* 2013;503:397-401.
121. Martz S-LE, McDonald JAK, Sun J, Zhang Y-G, Gloor GB, Noordhof C, et al. Administration of defined microbiota is protective in a murine Salmonella infection model. *Sci Rep.* 2015;5:16094.
122. Kamada N, Seo S-U, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Imm.* 2013;13:321-335.
123. Khosravi A, Yanez A, Price JG, Chow A, Merad M, Goodridge HS, et al. Gut microbiota promote hematopoiesis to control bacterial infection. *Cell Host Microbe.* 2014;15:374-381.
124. Clarke TB. Early innate immunity to bacterial infection in the lung is regulated systemically by the commensal microbiota via nod-like receptor ligands. *Infect Immun.* 2014;82:4596-4606.
125. Oh JZ, Ravindran R, Chassaing B, Carvalho FA, Maddur MS, Bower M, et al. TLR5-mediated sensing of gut microbiota is necessary for antibody responses to seasonal influenza vaccination. *Immunity.* 2014;41:478-492.
126. Stam J, van Stuijvenberg M, Garssen J, Knipping K, Sauer PJJ. A mixture of three prebiotics does not affect vaccine specific antibody responses in healthy term infants in the first year of life. *Vaccine.* 2011;29:7766-7772.
127. Paineau D, Carcano D, Leyer G, Darquy S, Alyanakian M-A, Simoneau G, et al. Effects of seven potential probiotic strains on specific immune responses in healthy adults: a double-blind, randomized, controlled trial. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2008;53:107-113
128. Rizzardini G, Eskesen D, Calder PC, Capetti A, Jespersen L, Clerici M. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains Bifidobacterium animalis ssp. lactis, BB-12 and Lactobacillus paracasei ssp. paracasei, L. casei 431 in an influenza vaccination model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr.* 2012;107:876-884.
129. Jespersen L, Tarnow I, Eskesen D, Morberg CM, Michelsen B, Bugel S, et al. Effect of Lactobacillus paracasei subsp. paracasei, L. casei 431 on immune response to influenza vaccination and upper respiratory tract infections in healthy adult volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Am J Clin Nutr.* 2015;101:1188-1196.

130. Huda MN, Lewis Z, Kalanetra KM, Rashid M, Ahmad SM, Raqib R, Qadri F, Underwood MA, Mills DA, Stephensen CB. Stool microbiota and vaccine responses of infants. *Pediatrics.* 2014;134:362-372.
131. Tincati C, Douek DC, Marchetti G. Gut barrier structure, mucosal immunity and intestinal microbiota in the pathogenesis and treatment of HIV infection. *AIDS Res Ther.* 2016;13:19. https://doi.org/10.1186/s12981-016-0103-1
132. Lozupone CA, Li M, Campbell TB, Flores SC, Linderman D, Gebert MJ, Knight R, Fontenot AP, Palmer BE. Alterations in the gut microbiota associated with HIV-1 infection. *Cell Host Microbe.* 2013;14:329-339. https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.08.006
133. Hummelen R, Vos AP, van't Land B, van Norren K, Reid G. Altered host-microbe interaction in HIV: A target for intervention with pro- and pre-biotics. *Int Rev Immunol.* 2010;29:485-513. https://doi.org/10.3109/08830185.2010.505310
134. Kim CJ, Walmsley SL, Raboud JM, Kovacs C, Coburn B, Rousseau R, Reinhard R, Rosenes R, Kaul R. Can probiotics reduce inflammation and enhance gut immune health in people living with HIV: Study designs for the Probiotic Visbiome for Inflammation and Translocation (PROOV IT) Pilot Trials. *HIV Clin Trials.* 2016;17:147-157. https://doi.org/10.1080/15284336.2016.1184827
135. Irvine SL, Hummelen R, Hekmat S, Looman CW, Habbema JD, Reid G. Probiotic yogurt consumption is associated with an increase of CD4 count among people living with HIV/AIDS. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:201-205. https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181d8fba8
136. Hummelen R, Changalucha J, Butamanya NL, Cook A, Habbema JD, Reid G. Lactobacillus rhamnosus GR-1 and L. reuteri RC-14 to prevent or cure bacterial vaginosis among women with HIV. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;111:245-248. https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.07.008
137. Staab B, Eick S, Knöfler G, Jentsch H. The influence of a probiotic milk drink on the development of gingivitis: A pilot study. *J Clin Periodontol.* 2009;36:850-856. https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01459.x
138. Evenepoel P, Meijers BK, Bammens BR, Verbeke K. Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism. *Kidney Int Suppl.* 2009;114:12-19. https://doi.org/10.1038/ki.2009.402
139. Fukagawa M, Watanabe Y. Role of uremic toxins and oxidative stress in chronic kidney disease. *Ther Apher Dial.* 2011;15:119. https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2010.00881.x
140. Wu IW, Hsu KH, Lee CC, Sun CY, Hsu HJ, Tsai CJ, Tzen CY, Wang YC, Lin CY, Wu MS. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transpl.* 2011;26:938-947. https://doi.org/10.1093/ndt/gfq580
141. Meijers BK, Claes K, Bammens B, de Loor H, Viaene L, Verbeke K, Kuypers D, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. p-Cresol and cardiovascular risk in mild-to-moderate kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1182-1189. https://doi.org/10.2215/CJN.07971109
142. Souhaila Al Khodor, Ibrahim F. Shatat. Gut microbiome and kidney disease: a bidirectional relationship. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(6):921-931. https://doi.org/10.1007/s00467-016-3392-7
143. Голощапов Е.Т., Четвериков А.В., Белозеров Е.С. Микробиота мочевых камней при рецидивирующем уролитиазе. *Урологические ведомости (Спецвыпуск).* 2017;7:33-34.
144. Bliss DZ, Stein TP, Schleifer CR, Settle RG. Supplementation with gum arabic fiber increases fecal nitrogen excretion and lowers serum urea nitrogen concentration in chronic renal failure patients consuming a low-protein diet. *Am J Clin Nutr.* 1996;63:392-398.
145. Al-Mosawi AJ. Acacia gum supplementation of a low-protein diet in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:1156-1159. https://doi.org/10.1007/s00467-004-1562-5
146. Wang IK, Wu YY, Yang YF, Ting IW, Lin CC, Yen TH, Chen JH, Wang CH, Huang CC, Lin HC. The effect of probiotics on serum levels of cytokine and endotoxin in peritoneal dialysis

patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Benefic Microbes*. 2015;6:423-430.
https://doi.org/10.3920/BM2014.0088

147. Yacoub R, Kaji D, Patel SN, Simoes PK, Busayavalasa D, Nadkarni GN, He JC, Coca SG, Uribarri J. Association between probiotic and yogurt consumption and kidney disease: insights from NHANES. *Nutr J*. 2016;15:10.
https://doi.org/10.1186/s12937-016-0127-3
148. Pavan M. Influence of prebiotic and probiotic supplementation on the progression of chronic kidney disease. *Minerva Urol Nefrol*. 2014;ISSN 0393-2249.
149. Rossi M, Johnson DW, Morrison M, Pascoe EM, Coombes JS, Forbes JM, Szeto CC, McWhinney BC, Ungerer JP, Campbell KL. Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A Randomized Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:223-231.
https://doi.org/10.2215/CJN.05240515
150. Marielle AJ, et al. Lactobacilli vs Antibiotics to Prevent Urinary Tract Infections. *Arch Intern Med*. 2012;172:704-712.
151. Segers ME, Lebeer S. Towards a better understanding of Lactobacillus rhamnosus GG — host interactions. Microb Cell Fact. 2014;13 Supp 1): 57.
doi:10.1186/11475-2859-13-S1-57
152. Singh R, van Nood E, Nieuwdorp M, van Dam B, ten Berge IJM, Geerlings SE, Bemelman FJ. Donor feces infusion for eradication of Extended Spectrum beta-Lactamase producing Escherichia coli in a patient with end stage renal disease. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:977-978.
https://doi.org/10.1111/1469-0691.12683

Глава 6

Попова Е.Н., Орлова А.С., Пономарев А.Б. Закревский В.В., Сергеев В.Н.

Возможность пробиотической коррекции нарушений микрофлоры матери для профилактики возможных осложнений у ребенка. Влияние микрофлоры матери на формирование здоровья будущего ребенка

1. Введение

Хорошо известно, что формирование микробиоты человека начинается еще в период внутриутробного развития. При этом генная последовательность микроорганизмов, обнаруженных у матери в тканях матки и плаценте, повторяется у новорожденного [1, 2]. Хотя ранее считалось, что амниотическая жидкость стерильна, на основании генных методов исследования выявлены некоторые общие признаки бактериального профиля полости рта у матери и амниотической жидкости плода и плацентарных образцов [3]. Установлено, что бактерии присутствуют в амниотической жидкости, мекониии, кишечнике у здоровых новорожденных. После рождения, примерно до 3 лет, происходят дифференцировка и формирование уникального состава микросреды кишечника индивидуума, которая практически не меняется в течение всей жизни.

Множество факторов влияет на формирование микробиоты кишечника младенца: в период внутриутробного развития микрофлора матери, состояние ее здоровья, в дальнейшем условия и способы ведения родов, грудное или искусственное вскармливание и т.д. До 80% информации о микробиоте матери передается к плоду. Первые несколько дней после родов микробиота у здоровых младенцев, рожденных естественным путем, содержит большое количество лактобацилл, пропорциональное числу лактобактерий в вагинальной флоре. Между тем доля лактобактерий в кишечнике у младенцев, рожденных кесаревым сечением, быстро истощается; наблюдается задержка колонизации рода *Bacteroides*, но происходит колонизация факультативными анаэробами, такими как *Clostridium species*, свойственными для лиц зрелого возраста, но в детском организме приобретает патогенные свойства.

В первые часы и дни постнатальной жизни происходит адаптация ребенка к энтеральному вскармливанию, поэтому характер питания в это время — ведущий фактор становления кишечной микробиоты. Выявле-

но, что у детей на грудном вскармливании бифидобактерий в 2 раза больше, чем у младенцев на искусственном, в течение нескольких недель бифидофлора становится доминирующей. При этом наличие в грудном молоке таких цитокинов, как Ил-10 и фактор некроза опухолей-β, способствует формированию пищевой толерантности и снижает риск развития аллергии. Соответственно снижение бифидобактерий увеличивает риск возникновения аллергической патологии. При этом I. Kull и соавт. при обследовании более 4 тыс. детей установили, что продолжительное грудное вскармливание снижало риск развития не только пищевой, но и респираторной аллергии [4, 5].

Неблагоприятные факторы внешней среды нарушают у новорожденных заселение бифидобактериями, приводят к длительному персистированию аэробов (протеобактерий), что нарушает формирование иммунной толерантности растущего организма.

У детей с манифестацией атопического дерматита в первые 6 мес жизни уже изначально регистрируется активная колонизация кишечника протеобактериями, аэробными грамотрицательными бактериями, спектр которых практически идентичен таковому у их матерей с патологическим течением беременности, обусловлен также дисбиозом, снижением нормальной колонизации лактобатериями. У аэробных грамотрицательных бактерий кишечного происхождения (цитобактер, клебсиелла, протей, кишечная палочка с измененными свойствами) у матери и младенцев с нарушениями становления кишечной микробиоты выявлена высокая интенсивность продукции гистамина. Этот признак относят к дополнительным, прогностически значимым критериям реализации аллергической настроенности организма ребенка на заболевание [6].

2. Роль бактериальных метаболитов в детском возрасте и механизмы биологической активности пробиотиков

В норме в микробном сообществе детей раннего возраста в тонком кишечнике преобладает *Lactobacillaceae,* в толстой кишке доминируют *Prevotellaceae*, *Lachnospiraceae* и *Rikenellaceae*. Применение пробиотических препаратов может быть рекомендовано для коррекции нарушений микрофлоры матери и профилактики возможных осложнений у ребенка [7].

С учетом процессов метилирования ДНК установлено, что организм особенно уязвим в критические периоды развития, включая внутриутробную и раннюю послеродовую жизнь, которая относится к концепции «первые 1000 дней жизни» [8]. Одна из основных причин может заключаться в том, что это период, когда делящимся клеткам требуется относительно высокий уровень метильных доноров для метилирования позиций CpG в новообразованной цепи ДНК для поддержания установленных образцов ме-

тилирования. В отсутствие достаточного количества метильных доноров метиловые метки затем могут быть полностью потеряны [9].

Эпигенетически уязвимые периоды различаются для разных органов. Органы, подобные сердцу, формируются в начале эмбриогенеза, когда воздействие бактериальных метаболитов происходит только косвенно через мать, поэтому могут быть почти инертными по отношению к этим факторам. С другой стороны, органы, которые формируются и дифференцируются в более поздний период, как мозг, или с высокой скоростью деления клеток, как, например, клетки кишечника, могут быть более восприимчивыми к влиянию метаболитов из микробиоты матери.

Как различия в микробиоте при кесаревом сечении, осложненные роды влияют на микробный метаболизм и иммунитет ребенка, так и несбалансированное питание матери и ребенка также может приводить к неблагоприятным воздействиям на развивающийся организм (эпигеном). Питание матери определяет состав микробиоты детского кишечника и, следовательно, абсолютные количества и отношения бактериальных метаболитов, включая бутират и фолиевую кислоту. Как следствие, ткани плода и новорожденного, подвергшиеся воздействию высоких концентраций этих метаболитов, таких как эпителий кишечника или печень, могут подвергаться эпигенетическим изменениям, которые в дальнейшем программируют метаболизм и регуляцию обмена веществ [10, 11].

Представители нормальной микрофлоры кишечника у детей обладают адгезивными свойствами, фиксируясь на эпителии слизистой оболочки кишечника, они образуют пристеночный слой, что обеспечивает колонизационную резистентность организма. Они устойчивы к неблагоприятным внешним воздействиям за счет образования клеточного муцина и бактериального полисахарида, синтезируют антибиотикоподобные вещества (бактериоцины). Продукты жизнедеятельности нормальной микрофлоры кишечника, закисляя его содержимое, стимулируют его моторную функцию. Кроме того, метаболиты микрофлоры задействованы в энергообеспечении эпителиоцитов, регуляции нормальной пролиферации и дифференцировки клеток кишечника и др.

Пробиотики, такие как лактобактерии и бифидобактерии, секретируют вещества, обладающие антибактериальными свойствами и подавляющие жизнедеятельность кишечных патогенов, регулируют кислотность кишечного содержимого, подавляя размножение кишечных патогенов. Система пищеварительного тракта и микробиота, препараты пробиотиков, как, например, *Lactobacillus* GG, обладают иммуномодулирующим эффектом и могут уменьшать выраженность воспаления в кишечной стенке.

Ученые из педиатрической клиники Бостона и Гарвардского университета в сотрудничестве с учеными из медицинского университета

Нью-Йорка (США) провели исследование, позволившее доказать, что применение пробиотиков у детей младше 5 лет сокращает продолжительность диареи.

Анализ рандомизированных контролируемых исследований в MEDLINE и Кокрановской библиотеке, опубликованных в период с 1966 по 2010 г., в которых сравнивалось применение пробиотиков и плацебо, показал, что в двух исследованиях изучалось применение пробиотиков у детей, в четырех — использовались дрожжевые грибы (обычно сахаромицеты), еще в четырех — лактобактерии, и в одном — применялись штаммы энтерококков, продуцировавшие молочную кислоту. В трех исследованиях применялась комбинация пробиотических штаммов бактерий. Во всех случаях пробиотики назначались вместе с антибиотиками, в то время как контрольная группа получала антибиотики и плацебо. Ученые суммировали полученные данные и выявили преимущества терапии пробиотиками. Оказалось, что количество случаев диареи, вызванной антибиотиками, было ниже на 63% по сравнению с контрольной группой, причем прием дрожжевых грибов снизил частоту возникновения диареи на 61%, а лактобактерий — на 66% [12, 13].

Избыточный вес и ожирение, развитие сахарного диабета чаще отмечаются у детей с малым весом при рождении, не получавших грудного молока и рожденных от матерей с различными вариантами дисбиоза (гарднереллез, низкое содержание лактобактерий в кишечнике) [12]. Напротив, грудное вскармливание, здоровая микробиота в кишечнике матери определяют нормальное физическое и психическое развитие [14, 15]. Показано важное значение пробиотиков женщиной во время беременности и в период грудного вскармливания, так как предупреждает истощение лактобактерий (LGG) в постнатальном периоде. Показано, что микробиота матери вне зависимости от колонизации бактерий в неонатальном периоде стимулирует формирование иммунного ответа с помощью иммуноглобулинов грудного молока [16].

3. Коррекция микробиоты матери для профилактики возможных осложнений у ребенка

Большое число исследований посвящено изучению эффективности приема пробиотиков кормящими матерями. Доказано, что прием пробиотиков, содержащих LGG или бифидобактерии *L.*, во время беременности увеличивает содержание интерферона-гамма в крови и грудном молоке, что положительно влияет на иммунитет новорожденных [17—19]. На основании рандомизированных контролируемых исследований R. Boyle и соавт. показали, что прием пробиотиков, содержащих *Lactobacillus GG*, во время беременности благоприятно влиял на иммунный статус и предупреждал развитие бронхиальной астмы и экземы у новорожденных [20].

Таким образом, прием пробиотиков женщиной в перинатальном периоде и в период лактации для улучшения колонизации кишечника ребенка является обоснованным на основании доказательств того, что бактерии передаются от матери к новорожденному через прямой контакт с материнской микрофлорой во время родов и через молоко в период грудного вскармливания.

S. Rautava и соавт. показали, что пробиотики в течение беременности и грудного вскармливания повышают устойчивость к атопии в дальнейшем [22]. Эффективность пробиотиков для профилактики атопических заболеваний продемонстрирована в систематических обзорах и метаанализе [22—24]. По данным анализа базы Cochrane, проведенного D. Osborn, J. Sinn, было показано, что про- и пребиотики эффективны у младенцев для профилактики аллергии [24] .

К настоящему моменту различные исследования продемонстрировали эффективность использования пробиотиков как амбулаторно, так и в стационаре во время подготовки к беременности и родам. Пробиотики, содержащие штаммы *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *L. paracasei* Lpc-37, *Bifidobacterium lactis* Bi-07, *B. lactis* BI-04, *Streptococcus thermophilus* STY-31, *Lactobacillus acidophilus* W37 и W55, *L. paracasei* W72, *L. plantarum* W62, *L. rhamnosus* W71 и *L. salivarius* W24, благоприятно влияют на формирование микрофлоры в ранний неонатальный период и могут быть использованы для профилактики будущих заболеваний у ребенка **(см. таблицу)** [26, 27]. P. Mastromarino и соавт. показали, что комплексный пробиотик VSL#3, содержащий 8 штаммов пробиотиков, эффективно влияет на свойства грудного молока в зависимости от способа родоразрешения [28—30].

Таким образом, включение указанных штаммов в программу предродовой подготовки, периода беременности, вскармливания:

— предотвращает развитие атопических заболеваний [20], бронхиальной астмы, экземы [20, 21];

— улучшает иммунитет в целом и повышает резистентность к инфекциям у ребенка [22—25];

— способствует общефизическому и психическому развитию ребенка (отражено в обзорах по влиянию грудного вскармливания на психофизическое формирование ребенка [26, 27]);

— активирует синтез иммуноглобулинов и предотвращает падение функциональной активности нейтрофилов [28];

— восстанавливает нормальную микрофлору, повышает колонизационную резистентность кишечника [28—30].

Клинические исследования, в которых изучались эффекты перорального приема пробиотиков у беременных женщин и рожденных ими детей, представлены в **таблице**.

Клинические исследования, в которых изучались эффекты перорального приема пробиотических бактерий у беременных женщин и рожденных ими детей

Пробиотик	Применение	Результат	Авторы
L. rhamnosus GG	В III триместре беременности и в течение 4 нед до и 3 нед после родов	Пробиотическая колонизация кишечника младенца Изменения в трансферинге бифидобактерий у новорожденного	M. Schultz, C. Göttl, R. Young и соавт. [15], R. Gonzalez, E. Klaassens, E. Malinen и соавт. [31]
Ферментированное молоко и йогуртные бактерии	С 3—4-й недели беременности, пероральное или вагинальное применение с I триместра и далее	Снижение риска генитального инфицирования	M. Gueimonde, S. Sakata, M. Kalliomäki, E. Isolauri и соавт. [32], L. VandeVusse, L. Hanson, N. Safdar [33]
Lactobacillus casei DN11401	За 6 нед до родов и в течение 6 нед лактации	Увеличение количества клеток-киллеров в периферической крови и снижение TNF-α в грудном молоке матери; снижение эпизодов кишечных колик и срыгиваний у новорожденных	P. Mastromarino, D. Capobianco, A. Miccheli и соавт. [28], M. Gueimonde, S. Sakata, M. Kalliomäki, E. Isolauri и соавт. [32], A. D'Souza, C. Rajkumar, J. Cooke, C. Bulpitt [34]
L. rhamnosus GG и *C705*, *Bifidobacterium breve Bb99. Propionibacterium freudenreichii* подвид *shermanii* и галактоза	Женщины, имеющие высокий риск аллергии у плода, в течение последнего месяца беременности и их младенцы в возрасте до 6 мес	Повышенная устойчивость к респираторным инфекциям у детей в течение 2 лет; тенденция к сокращению IgE-ассоциированных заболеваний и предотвращение атопической экземы от 2 до 5 лет; дети, родившиеся только с помощью кесарева сечения; увеличение количества фекальных лактобацилл и бифидобактерий	L. VandeVusse, L. Hanson, N. Safdar [33], И.В. Маев, А.А. Самсонов, Е.Ю. Плотникова и соавт. [35]
L. rhamnosus GG	Женщины, имеющие семейный риск атопического дерматита, от 4 нед до родов и в течение 6 мес постнатального периода	Уменьшение риска заболевания атопическим дерматитом до 7 лет; увеличение TGF-β2 в молоке матери	R. Boyle, I. Ismail, S. Kivivuori и соавт. [20], N. Kondo, Y. Suda, A. Nakao и соавт. [21]

Окончание таблицы на след. стр.

Клинические исследования, в которых изучались эффекты перорального приема пробиотических бактерий у беременных женщин и рожденных ими детей (окончание)

Пробиотик	Применение	Результат	Авторы
L. rhamnosus GG и *Bifidobacterium lactis Bb2*	Женщины с высоким риском аллергии с I триместра беременности до конца грудного вскармливания	Некоторое увеличение TGF-β2 в молозиве; уменьшение чувствительности к аллергенам у младенцев	N. Kondo, Y. Suda, A. Nakao и соавт. [21], A. Ortiz-Andrellucchi, A. Sánchez-Villegas, C. Rodríguez-Gallego и соавт. [38]
L. rhamnosus GG	Женщины с риском атопических заболеваний от 4 до 6 нед до родов и в течение 6 мес послеродового периода	Не влияет на антигенспецифические иммунные реакции плода; оценивали пуповинные клетки крови	P. Jeurink, J. van Bergenhenegouwen, E. Jimenez и соавт. [27], K. Kukkonen, E. Savilahti, T. Haahtela и соавт. [39]
Lactobacillus reuteri ATCC 557304	Женщины от 36 нед беременности до 12 мес грудного вскармливания	Снижение риска возникновения lgE-ассоциированной экземы в течение второго года жизни; но влияет на общую заболеваемость экземой	A. Ortiz-Andrellucchi, A. Sánchez-Villegas, C. Rodríguez-Gallego и соавт. [38]
L. rhamnosus HN001 или *Bifidobacterium animalis подвид lactis HN019*	С 35 нед беременности до 6 мес грудного вскармливания; дети в возрасте от рождения до 2 лет	Только младенцы в группе, получающей *L. rhamnosus*, имели значительно меньший риск заболевания экземой	K. Kukkonen, E. Savilahti, T. Haahtela и соавт. [39]
B*ifidobacterium bifidum W23*. B. *animalis* подвид *Lactis W52* и *Lactococcus lactis W58*	С 6 нед до родов до 12 мес грудного вскармливания	Экзема наблюдалась значительно реже в течение первых 3 мес жизни, но не позднее	M. Kalliomaki, S. Salminen, T. Poussa, E. Isolauri [40]
L. rhamnosus GG. B. lactis BB12 и диетическое консультирование	С I триместра беременности и далее	Снижение концентрации глюкозы в крови и повышение толерантности к глюкозе во время беременности и в течение 12 мес после родов	L. Niers, R. Martín, G. Rijkers и соавт. [43]
L. rhamnosus GG	С 4 нед до предполагаемых родов и в течение 6 мес после рождения ребенка	Влияние на появление избыточной массы тела у ребенка до 10 лет не имеет существенного значения; тенденция к нормальному весу при рождении	C. Pelucchi, L. Chatenoud, F. Turati, C. Galeone и соавт. [44], R. Bertelsen, A. Brantsæter, M. Magnus, M. Haugen и соавт. [45], K. Laitinen, T. Poussa, E. Isolauri [46]

Исследования показали, что введение *L. rhamnosus* GG в конце беременности выявило длительную стабильную колонизацию кишечника младенцев бактериями [15, 31, 32]. По данным L. VandeVusse и соавт. [33], перинатальное применение пробиотиков в 37 исследованиях, опубликованных с 1990 по 2011 г., показало значительное снижение частоты возникновения бактериального вагиноза, увеличивало колонизацию влагалища *Lactobacillus* и кишечника *Lactobacillus rhamnosus*, изменяло уровень иммунных маркеров в сыворотке крови и грудном молоке, улучшало материнский метаболизм глюкозы, снижало частоту развития гестационного диабета и преэклампсии. В исследовании M. Gueimonde и соавт. распространенность *B. adolescentis* у матери до родов также коррелировала с его присутствием у новорожденных в 1 и 5 мес. Аналогичные эффекты были обнаружены в отношении *Bifidobacterium catenulatum* и *Bifidobacterium longum* у 1-месячных младенцев. В целом эти результаты доказывают, что бактерии передаются от матери к новорожденному [32].

Также пренатальный прием пробиотиков был связан со значительным увеличением количества *Bifidobacterium* и *Lactococcus lactis* (здоровая кишечная флора) в кишечнике матери и неонатальном кале ребенка. Побочных эффектов пробиотиков в этих исследованиях отмечено не было [33].

Введение матерям в течение 4 нед до и 3 нед после родов *L. rhamnosus* GG индуцировало специфические изменения в колонизации бифидобактериями кишечника новорожденных по сравнению с теми, кто получал плацебо. Младенцы в возрасте 5 дней, чьи матери получали *L. rhamnosus* GG, имели более высокую распространенность *B. breve* и низкую распространенность *B. adolescentis*, чем новорожденные, матери которых получали плацебо.

Эффективность пробиотиков в профилактике преждевременных родов оценивалась у женщин с их высоким риском, который достигал уровня 30—50%; полученные результаты свидетельствуют о снижении риска половых инфекций на 81% у этих женщин после приема пробиотиков [36, 37].

Использование пробиотических бактерий во время беременности было предложено в качестве средства модуляции иммунной системы развивающегося плода для снижения риска иммунных аберраций и улучшения защиты хозяина. У матерей, принимающих пробиотики, было обнаружено значительное увеличение естественных клеток-киллеров в периферической крови и незначительное увеличение Т- и В-лимфоцитов. В материнском молоке было выявлено снижение медиаторов инициального повреждения фактора некроза опухолей-α. У грудных детей, матери которых употребляли *L. casei*, также было зарегистрировано меньше проблем с пищеварением, в том числе меньше случаев кандидоза полости рта, срыгивания, диареи, колик, запоров в период от 2 до 6 мес [34, 38].

Применение пробиотика *L. rhamnosus* GG беременными женщинами и их детьми уменьшило риск развития атопической экземы в течение первых 7 лет жизни [39]. *L. rhamnosus* GG назначался беременным женщинам, которые имели, по крайней мере, одного родственника первой степени родства с атопическим дерматитом, аллергическим ринитом или астмой, в течение 4 нед до предполагаемых родов и в течение 6 мес в послеродовом периоде. При приеме пробиотика беременной и кормящей женщиной увеличивалось количество противовоспалительного цитокина TGF-2 в молоке матери, что улучшало ее иммунозащитный потенциал и было связано с уменьшением риска атопической экземы в течение первых 2 лет жизни ребенка (15% по сравнению с 47%). Дети «атопических» матерей, особенно находящиеся на исключительно грудном вскармливании в течение 2,5 или 6 мес, имеют более высокий риск сенсибилизации в течение 1-го года жизни. Однако этот риск может быть снижен за счет использования пробиотиков во время беременности и в период лактации [40, 41].

В группе детей, матери которых получали во время беременности пробиотики, было выявлено меньше случаев иммуноглобулин E(IgE)-ассоциированных экзем в течение 2-го года жизни (8% по сравнению с 20%). Сравнительное изучение эффектов 2 пробиотиков — *L. rhamnosus* HN001 и *Bifidobacterium animalis* подвид *lactis* HN019 — проведено у беременных женщин и их детей. Младенцы, получавшие в этом исследовании *L. rhamnosus*, имели значительно меньший риск развития экземы [38]. Смесь пробиотических бактерий (*Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52 и *Lactococcus lactis* W58) назначалась беременным женщинам за 6 нед до родов и в течение 12 мес после, а также их младенцам, наблюдение продолжалось 24 мес. Частота экземы у детей «пробиотической» группы в течение первых 3 мес жизни была значительно ниже, чем в группе плацебо. Однако в возрасте 3 мес и до 2 лет заболеваемость экземой была одинаковой в обеих группах [39, 40].

C. Pelucchi и соавт. провели метаанализ рандомизированных контролируемых исследований по влиянию пробиотиков, применяемых во время беременности и в послеродовом периоде, на заболеваемость атопическим дерматитом и IgE-зависимым атопическим дерматитом. Получены доказательства эффективности пробиотиков в профилактике атопического дерматита и IgE-ассоциированного атопического дерматита у младенцев и детей. Благоприятный эффект не зависел от времени использования пробиотика (беременность или период лактации), а также объекта получения пробиотиков (мать, ребенок или оба) [44].

R. Bertelsen и соавт. изучали взаимосвязи между потреблением пробиотических молочных продуктов матерями во время беременности и лактации и развитием атопического дерматита, риноконъюнктивита и бронхиальной астмы у 40 614 детей. Потребление пробиотиков во время

беременности было связано со снижением относительного риска (ОР) развития у младенцев атопического дерматита в первые 6 мес (ОР 0,94; 95% ДИ 0,89—0,99) и риноконъюнктивита между 18 и 36 мес (ОР 0,87; 95% ДИ 0,78—0,98) по сравнению с детьми, матери которых не принимали пробиотики [45].

K. Laitinen и соавт. исследовали эффекты пробиотиков в сочетании с диетой на метаболизм глюкозы у беременных женщин. Исследование включало три подгруппы беременных женщин в I триместре беременности. 1-я группа соблюдала диету (диета—плацебо), женщины 2-й группы получали пробиотики и соблюдали диету (*L. rhamnosus* GG и *B. lactis* BB12, диета—пробиотики), а 3-я группа получала плацебо (привычное питание и плацебо). Концентрация глюкозы в крови оставалась низкой в группе «диета—пробиотики» во время беременности и в течение 12 мес послеродового периода. Толерантность к глюкозе была в группе «диета—пробиотики» также выше, чем в группе «привычное питание—плацебо» в течение последнего триместра беременности и в период 12 мес после родов [46]. R. Luoto и соавт. обнаружили, что дети, рожденные женщинами, которые принимали пробиотики в III триместре беременности, имели статистически значимое снижение риска ожирения (p=0,035) и большой длины тела при рождении (p=0,028) [47].

Z. Asemi и соавт. провели сравнение показателей инсулинорезистентности (HOMA-IR) у женщин в III триместре беременности. Часть из них в течение 9 нед потребляли 200 г/сутки обычного йогурта, а другая часть — пробиотик, содержащий два штамма (*Lactobacillus acidophilus* LA5 и *Bifidobacterium animalis* BB12) с общим количеством 1×10^7 колонийобразующих единиц (КЕ). В отличие от обычного йогурта ежедневное потребление пробиотического йогурта в течение 9 нед снижало у беременных женщин сывороточный уровень инсулина и риск развития инсулинорезистентности [48].

4. Заключение

Таким образом, пробиотики показаны для беременных и кормящих женщин, так как:

— пренатальный прием пробиотиков значительно снижает частоту возникновения дисбиоза (бактериального вагиноза) родовых путей, снижает риск осложнений во время беременности и родов, увеличивает колонизацию кишечника матери полезной микрофлорой и снижает риски заболеваний у ребенка в будущем [12, 14, 17, 18];

— применение пробиотиков (*L. rhamnosus* GG, *B. Lactis* BB12) улучшает материнский метаболизм глюкозы, снижает риск осложненной беременности [43];

— перинатальный прием пробиотиков (*Lactobacillus casei* DN1140, *L. rhamnosus* GG и C705, *Bifidobacterium breve* Bb99, *Propionibacterium freudenreichii* подвид *shermanii* и галактоза) способствует хорошей микробной колонизации кишечника ребенка, повышает защитные свойства грудного молока [45];

— пренатальный прием пробиотиков в III триместре беременности (*L. rhamnosus* HN001 и *Bifidobacterium animalis* подвид *lactis* HN019) безопасен и снижает риск возникновения у младенцев атопического дерматита, экземы, риноконъюнктивита, метаболических нарушений и ожирения [47, 48];

— у детей, получающих *L. rhamnosus* GG и C705, *Bifidobacterium breve* Bb99, *Propionibacterium freudenreichii* подвид *shermanii* и галактозу, отмечается устойчивость к респираторным инфекциям у детей в течение 2 лет; тенденция к сокращению lgE-ассоциированных заболеваний и предотвращение атопической экземы от 2 до 5 лет; у детей, родившихся с помощью кесарева сечения, — увеличение количества фекальных лактобацилл и бифидобактерий [13, 19, 23, 38, 39].

Применимо к штаммам, входящим в состав препарата Бифиформ, доказательная база представлена для всей линейки штаммов, входящих в состав Bifiform, Bifiform Baby и Bifiform Balance и прежде всего для *Bifidobacterium lactis* (BB-12) 10^8 КОЕ, *Streptococcus thermophilus* (TH-4) 10^7 КОЕ, *Lactobacillus paracasei* (Lpc-37). Доказательства получены на основании фактов насыщения организма матери лактобактериями и влиянием микросреды кишечника матери на содержание в материнском молоке иммуноглобулинов и антибактериальных молекул. Состав препарата приближается к оптимальному за счет отсутствия в составе лактозы, что позволяет принимать его женщинам с лактозной недостаточностью.

Уделяемое в последнее время внимание грудному вскармливанию как определяющему фактору формирования здорового человека на уровне метагенома [27], а также доказанное благоприятное влияние пробиотиков на свойства грудного молока определяют перспективы обязательного применения пробиотиков (препарат Бифиформ Бэби и Bifiform Balance) кормящими женщинами, а также введения в рацион детей, получающих искусственное вскармливание, пробиотических с доказанной эффективностью, в том числе:

— *Lactobacillus acidophilus* (NCFM),
— *Lactobacillus paracasei* (Lpc-37),
— *Bifidobacterium lactis* (Bi-07),
— *Bifidobacterium lactis* (Bl-04),
— *Bifidobacterium longum*,
— *Enterococcus faecium* (SF 68),
— *Bifidobacterium lactis* (BB-12) 10^8 КОЕ,
— *Streptococcus thermophilus* (TH-4) 10^7 КОЕ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maccaferri S, Biagi E, Brigidi P. Metagenomics: key to human gut microbiota. *Dig Dis.* 2011;29(6):525-530.
2. Wilmes P, Heintz-Buschart A, Bond PL. A decade of metaproteomics: Where we stand and what the future holds. *Proteomics.* 2015;15(20):3409-3417.
3. Elson CO, Alexander KL. Host-microbiota interactions in the intestine. *Dig Dis.* 2015;33(2):131-136.
4. Pyun BY. Natural history and risk factors of atopic dermatitis in children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7(2):101-105.
5. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(1):8-16.
6. Wong GW. Epidemiology: international point of view, from childhood to adults, food allergens. *Chem Immunol Allergy.* 2015;101:30-37.
7. Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy.* 2014;69(1):3-16.
8. Garg N, Silverberg JI. Epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2015;33(3):281-288.
9. Смирнова Г.И. Новое в патогенезе и лечении атопического дерматита у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2013;6:53-57.
10. Смирнова Г.И. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2014;2:49-56.
11. Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M, Bertucci F, Gigante G, Ianiro G, et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:323-333.
12. Li M, Wang M, Donovan SM. Early development of the gut microbiome and immune-mediated childhood disorders. *Semin Reprod Med.* 2014;32(1):74-86.
13. Grimshaw K, Logan K, O'Donovan S. Modifying the Infant's Diet to Prevent Food Allergy. *Arch Dis Child.* 2017;102(2):179-186.
14. Wesemann DR, Nagler CR. The microbiome, timing, and barrier function in the context of allergic disease. *Immunity.* 2016;44:728-738.
15. Schultz M, Göttl C, Young RJ, et al. Administration of oral probiotic bacteria to pregnant women causes temporary infantile colonization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38:293-297.
16. Gonzalez R, Klaassens ES, Malinen E, et al. Differential transcriptional response of Bifidobacterium longum to human milk, formula milk, and galactooligosaccharide. *Appl Environ Microbiol.* 2008;74:4686-4694.
17. Gomez de Aguero M, Ganal-Vonarburg SC, Fuhrer T, et al. The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science.* 2016;351:1296-1302.
18. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, et al. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.* 2013;21:167-173.
19. Prescott SL, Wickens K, Westcott L, et al. Supplementation with Lactobacillus rhamnosus or Bifidobacterium lactis probiotics in pregnancy increases cord blood interferon-gamma and breast milk transforming growth factor-beta and immunoglobin A detection. *Clin Exp Allergy.* 2008;38:1606-1614.
20. Boyle RJ, Ismail IH, Kivivuori S, et al. Lactobacillus GG treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial. *Allergy.* 2011;66:509-516.
21. Kondo N, Suda Y, Nakao A, et al. Maternal psychosocial factors determining the concentrations of transforming growth factor-beta in breast milk. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22:853-861.
22. Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breastfeeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:119-121.
23. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2015;70:1356-1371.
24. Osborn DA, Sinn JK. Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;CD006474.
25. Martín R, Jiménez E, Heilig H, et al. Isolation of bifidobacteria from breast milk and assessment of the bifidobacterial population by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and quantitative real-time PCR. *Appl Environ Microbiol.* 2009;75:965-969.
26. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med.* 2015;7:307-152.

27. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jimenez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes.* 2013;4:17-30.
28. Mastromarino P, Capobianco D, Miccheli A, et al. Administration of a multistrain probiotic product (VSL#3) to women in the perinatal period differentially affects breast milk beneficial microbiota in relation to mode of delivery. *Pharmacol Res.* 2015;95-96:63-70.
29. Zeng H, Chi H. Metabolic control of regulatory T cell development and function. *Trends Immunol.* 2015;36:3-12.
30. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology.* 2012;22:1147-1162.
31. Gonzalez R, Klaassens ES, Malinen E, et al. Differential transcriptional response of Bifidobacterium longum to human milk, formula milk, and galactooligosaccharide. *Appl Environ Microbiol.* 2008;74:4686-4694.
32. Gueimonde M, Sakata S, Kalliomäki M, Isolauri E, et al. Effect of maternal consumption of Lactobacillus GG on transfer and establishment of fecal bifidobacterial microbiota in neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;166-170.
33. VandeVusse L, Hanson L, Safdar N. Perinatal outcomes of prenatal probiotic and prebiotic administration: an integrative review. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2013;27(4):288-301.
34. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ.* 2002;324(7350):1361.
35. Маев И.В., Самсонов А.А., Плотникова Е.Ю. и др. Пробиотики и пребиотики в клинической практике. *Фарматека.* 2011;5(218):33-41.
36. Othman M, Neilson JP, Alfirevic Z. Probiotics for preventing preterm labour. *Cochrane Dat Syst Rev.* 2007;24:CD005941.
37. Vitali B, Cruciani F, Baldassarre ME, Capursi T, et al. Dietary supplementation with probiotics during late pregnancy: outcome on vaginal microbiota and cytokine secretion. *BMC Microbiol.* 2012;12:236.
38. Ortiz-Andrellucchi A, Sánchez-Villegas A, Rodríguez-Gallego C, et al. Immunomodulatory effects of the intake of fermented milk with Lactobacillus casei DN114001 inlactating mother send their children. *Br J Nutr.* 2008;100:834-845.
39. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, et al. Long-term safety and impact on infection rates of postnatal probiotic and prebiotic (synbiotic) treatment: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 2008;122:8-12.
40. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: accumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1019-1021.
41. Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:119-121.
42. Wickens K, Black PN, Stanley TV. Probiotic Study Group. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:788-794.
43. Niers L, Martín R, Rijkers G, et al. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the Pand A study). *Allergy.* 2009;64:1349-1358.
44. Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, Galeone C, et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiol.* 2012;23(3):402-414.
45. Bertelsen RJ, Brantsæter AL, Magnus MC, Haugen M, et al. Probiotic milk consumption in pregnancy and infancy and subsequent childhood allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(1):165-171.e1-8.
46. Laitinen K, Poussa T, Isolauri E. Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology and Intestinal Microbiota Group. Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2009;101:1679-1687.
47. Luoto R, Laitinen K, Nermes M, Isolauri E. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counseling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr.* 2010;103(12):1792-1799.
48. Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z, et al. Effect of daily consumption of probiotic yoghurt on insulin resistance in pregnant women: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(1):71-74.

Глава 7

Попова Е.Н., Гордеев И.Г., Орлова А.С., Пономарев А.Б., Закревский В.В., Сергеев В.Н., Ткаченко Е.В.

Роль пробиотиков в профилактике развития метаболического синдрома, сердечно-сосудистых, психосоматических и других заболеваний

1. Метаболический синдром

Метаболический синдром (МС) — сложное патологическое состояние, включающее группу сердечно-сосудистых факторов риска, связанных с абдоминальным ожирением, нарушением липидного профиля плазмы крови, повышенным артериальным давлением (АД), инсулинорезистентностью (ИР), хроническим субклиническим воспалительным процессом и, вероятно, дисбиозом кишечника [1, 2]. Несомненно, изменение пищевых привычек и образа жизни является наиболее важной составляющей немедикаментозной профилактики и лечения МС. Это обусловливает проведение исследований различных вариантов диетотерапии. Среди пищевых добавок, используемых для профилактики МС, в научной литературе описано применение пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков.

1.1. Дисбиоз и компоненты МС

Изменение разнообразия кишечной микробиоты, а также дисбаланс между потенциально опасными и полезными бактериями кишечника (например, увеличение численности бактерий типа *Firmicutes* и уменьшение численности бактерий типа *Bacteroidetes*), известный как дисбиоз, связаны с такими компонентами МС, как ожирение и ИР, за счет изменения воспалительного ответа [3—6]. Механизмы, связывающие изменения микробиоты кишечника и метаболические нарушения, все еще остаются предметом споров. Однако, по всей видимости, они связаны с изменением проницаемости кишечного барьера и хроническим воспалительным процессом. Диета с высоким содержанием жиров, низким содержанием пищевых волокон и высоким содержанием сахара оказывает отрицательное влияние на активность и состав кишечной микробиоты с результирующим снижением барьерной функции кишечника [7—10]. Длительное избыточное потребление макронутриентов, таких как насыщенные жиры

и углеводы, может способствовать воспалительной реакции за счет активации толл-подобного рецептора 4 (TLR-4), экспрессируемого в мембране эпителиальных клеток кишечника (ЭКК). Пищевые продукты, богатые насыщенными жирами, например мясные продукты, содержат значительное количество липополисахарида (ЛПС), являющегося основным компонентом наружной мембраны грамотрицательных бактерий, который, как известно, активирует TLR-4. Стимуляция TLR-4 индуцирует NF-kB-опосредованное воспаление, связанное с развитием ИР [11].

P. Cani и соавт. [12] впервые продемонстрировали повышенную проницаемость эпителия кишечника у мышей после 4-недельной диеты с высоким содержанием жиров. Разрушение кишечного барьера характеризуется изменением толщины слизистой оболочки или функции плотных контактов, что способствует проникновению компонентов микроорганизмов, таких как ЛПС, в системный кровоток, вызывая метаболическую эндотоксемию и хроническое воспаление низкой интенсивности, характерные для МС [5]. Исследования оригинального дизайна показали, что пищевые жиры облегчают всасывание ЛПС в кишечнике. Механизмы всасывания ЛПС включают парацеллюлярный транспорт вследствие нарушения барьерной функции, вероятно, вызванной насыщенными жирами, и поглощение эндотелиальными клетками кишечника с последующим образованием хиломикронов [12].

Высокие концентрации ЛПС тесно связаны с компонентами МС [14]. Липополисахаридсвязывающий белок (ЛСБ) отражает уровень и активность ЛПС и считается маркером субклинической эндотоксемии. Соответственно повышенные концентрации ЛСБ также связаны с ожирением, МС и СД2. ЛСБ — белок, который участвует в переносе молекулы ЛПС на CD14, белок, находящийся на поверхности большинства TLR-4-экспрессирующих клеток и необходимый для эндоцитоза TLR4 [15]. Было высказано предположение, что CD14 может изменять чувствительность к инсулину в физиологических условиях, вероятно, за счет модуляции воспалительного ответа. Соответственно мыши, нокаутные по гену CD14, были чрезвычайно устойчивы к воспалению, индуцированному потреблением ЛПС и приемом корма с высоким содержанием жиров [16].

1.2. Изменение микробиоты с помощью пробиотиков и компоненты МС

1.2.1. Пробиотики и масса тела

Последние данные свидетельствуют о том, что микробиота кишечника может играть важную роль в контроле массы тела и обусловливать развитие ожирения у некоторых людей [17—20]. Предполагается, что микро-

биота кишечника принимает участие в регуляции процесса всасывания углеводов и жиров путем ферментации субстратов, проходящих через толстую кишку [21]. Различия в составе микробиоты кишечника у полных и худых людей является предметом тщательного исследования и дискуссий [22]. Например, некоторые исследования показали увеличение соотношения бактерий типов *Firmicutes/Bacteroidetes* у мышей с ожирением по сравнению с худыми мышами, однако эти результаты не нашли однозначного подтверждения в исследованиях на людях [23]. Также было замечено, что сокращение численности бифидобактерий в кишечнике людей с ожирением может приводить к повышению уровня липополисахаридов в плазме, что в свою очередь вызывает продукцию провоспалительных цитокинов [24]. Длительное состояние воспаления повышает риск развития инсулинорезистентности [25]. Эти данные позволяют предположить, что потребление пробиотиков для восстановления устойчивости микробиоты и уменьшения воспаления может стать новым инструментом в коррекции ожирения [28]. Некоторые исследования показывают, что, возможно, не само ожирение оказывает непосредственное влияние на состав кишечной микробиоты, а скорее определенную роль играет потребление пищи с высоким содержанием жиров [26—29].

Сообщалось также об изменении высокого соотношения бактерий типов *Firmicutes/Bacteroidetes* на противоположное у людей с ожирением после начала диетотерапии с меньшим содержанием жиров. R. Ley и соавт. изучали фекальную микробиоту у 12 человек с ожирением в течение 1 года, распределив их случайным образом в группы низкокалорийной диеты с ограничением либо жиров, либо углеводов. До начала диетотерапии пациенты с ожирением характеризовались меньшим содержанием бактерий типа *Bacteroidetes* ($p<0{,}001$) и большим содержанием бактерий типа *Firmicutes* ($p=0{,}002$), чем худые испытуемые в контрольной группе. После снижения массы тела относительная доля бактерий типа *Bacteroidetes* увеличивалась, а бактерий типа *Firmicutes* уменьшалась независимо от типа диеты. Результаты коррелировали только с процентом потерянной массы тела. До конца не ясно, почему люди с ожирением имеют большую численность бактерий типа *Firmicutes*. Таким образом, требуются дополнительные исследования для установления причинно-следственной связи между кишечной микробиотой и ожирением [30].

M. Sanchez и соавт. изучали влияние дополнительного приема *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 (LPR) на снижение массы тела у мужчин и женщин с ожирением в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании в течение 24 нед. Каждый испытуемый принимал добавку LPR ($1{,}6\times10^8$ КОЕ) или плацебо по 2 капсулы в день. В каждой группе энергетическая ценность рациона умеренно ограничивалась в течение первых 12 нед, затем следовала 12-недельная

фаза поддержания массы тела. После первых 12 и 24 нед у всех испытуемых отсутствовало значимое снижение средней массы тела. Однако после первых 12 нед снижение средней массы тела у женщин в группе LPR было значительно выше, чем у женщин в группе плацебо (p=0,02). Во время фазы поддержания массы тела женщины в группе LPR продолжали непрерывно худеть и снижали жировую массу, тогда как в группе плацебо наблюдались противоположные изменения. Снижение массы тела у женщин, получавших LPR, также было связано с увеличением численности бактерий семейства *Lachnospiraceae* в фекалиях. Таким образом, исследование показало, что пищевая добавка LPR способствовала снижению массы тела, которое зависело от пола [31]. **Табл. 1** обобщает некоторые исследования пробиотиков, используемых для коррекции массы тела.

1.2.2. Пробиотики и липидный профиль крови

В 70-х годах G. Mann обнаружил гиполипидемический эффект кисломолочных продуктов [35]. Он предположил, что этот эффект был обусловлен ингибированием синтеза холестерина из ацетата, предшественника ацетилкоэнзима А.13. После этого пионерского исследования, которое описывало гиполипидемический эффект кисломолочного напитка, содержащего дикий штамм *Lactobacillus*, многочисленные исследования изучали гипохолестеринемические эффекты молочнокислых бактерий (МКБ), в частности штаммов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [36]. Многие последующие исследования воспроизвели аналогичные результаты, показав значительное снижение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и общего холестерина при приеме пробиотиков [37—39]. Другие исследования продемонстрировали увеличение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), снижение систолического артериального давления (САД), повышение антиоксидантной активности и влияние на уровень лептина [40—41].

В 2000 г. L. Agerholm-Larsen и соавт. провели рандомизированное двойное слепое исследование на 70 взрослых испытуемых с избыточной массой тела и ожирением, используя три различных пробиотических йогурта: один содержал *Streptococcus thermophilus* и два штамма *Lactobacillus acidophilus*, второй содержал *S. thermophilus* и один штамм *L. rhamnosus*, третий содержал *S. thermophilus* и *Enterococcus faecium* (G). Исследование включало две группы плацебо. Одной группе давали обычный йогурт, другой — таблетки плацебо. Испытуемые, получавшие третий тип йогурта (G) в течение 8 нед, демонстрировали снижение уровня ЛНП на 8,4%, что, по мнению авторов, будет параллельно снижать СС риск на 20±30% (p<0,05) [42]. В Хельсинки в 2008 г. было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, направленное на

Таблица 1. **Пробиотики, которые могут быть эффективны при коррекции массы тела**

Микроорганизмы	Результат	Дизайн исследования	Характеристика объекта исследования	Авторы
Lactobacillus urvatus HY7601 и *Lactobacillus plantarum* KY1032	Уменьшение прибавки массы тела и накопления жировой массы у мышей с алиментарнозависимым ожирением	Рандомизированное, плацебо-контролируемое	Самцы мышей C57BL/6J (n=36), возраст 4 нед. Диета с высоким содержанием жиров (n=27), стандартная диета (n=9)	D. Park и соавт. [49]
Lactobacillus rhamnosus CGMCC1.3724	Отсутствует значимая потеря средней массы тела в общей популяции. Однако потеря средней массы тела у женщин в группе LPR была значительно выше, чем у женщин в группе плацебо (p=0,02)	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование	Мужчины и женщины с ожирением (18—55 лет); отсутствие беременности, грудного вскармливания или менопаузы; стабильная масса тела; не курящие, не употребляющие наркотики или алкоголь	M. Sanchez и соавт. [31]
Комплексный пробиотик, содержащий 14 пробиотических бактерий *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* spp./ *Lactococcus*, род *Propionibacterium*	Ежедневное пероральное введение 2,5 мл/кг комплексного пробиотика крысам с глутамат-индуцированным ожирением значительно снижало массу тела и массу висцерального жира	Все группы были сопоставимы по полу, плацебо-контролируемое	Новорожденные крысы линии Вистар (n=20) в каждой группе (самцы (n=10), самки (n=10))	O. Savcheniuk и соавт. [33]
Bifidobacterium animalis ssp. *lactis* 420	Лечение *B. lactis* 420 значительно снижало жировую массу у мышей с ожирением и сахарным диабетом, о чем свидетельствовала меньшая прибавка массы тела и улучшение толерантности к глюкозе	Рандомизированное, плацебо-контролируемое	Самцы мышей C57BL/6J, возраст 8 нед	L. Stenman и соавт. [34]

оценку возможного влияния пробиотика *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) на липидный профиль здоровых взрослых испытуемых [43]. LGG был выбран для исследования вследствие своего максимального противо-

воспалительного потенциала, согласно результатам предыдущего исследования авторов. Однако исследователи не обнаружили статистически значимых различий в сывороточных концентрациях липидов у испытуемых после лечения. При оценке изменения маркеров воспаления исследователи обнаружили тенденцию к снижению уровня медиатора лизофосфатидилхолина. Этот медиатор связан с ангиогенезом, канцерогенезом и является «основным атерогенным липидом окисленного ЛНП». Лизофосфатидилхолин также связан с сосудистым воспалением и атеросклерозом коронарных артерий. Также в ходе исследования было обнаружено снижение уровня сфингомиелина (СМ), мембранного сфинголипида и предшественника некоторых сигнальных молекул, таких как церамид и сфингозин. Согласно J. Bismuth и соавт., СМ обнаруживался в значительных количествах в атеросклеротических бляшках в аорте и является основным предиктором сердечно-сосудистых заболеваний [25].

Возможные механизмы гипохолестеринемического эффекта пробиотиков включают деконъюгацию гидролазой желчных солей (ГЖС), ассимиляцию холестерина бактериальной клеточной мембраной и продукцию пробиотиками короткоцепочечной жирной кислоты (КЦЖК). Среди указанных механизмов активность ГЖС является важным фактором для колонизации и поэтому считается основным критерием выбора холестеринснижающих пробиотиков. Например, МКБ с активной ГЖС считаются отличным кандидатом, удовлетворяющим этому критерию. Было сделано предположение, что некоторые пробиотические лактобациллы и бифидобактерии способны к ферментативной деконъюгации желчных кислот, приводя к увеличению скорости их выведения. Таким образом, холестерин (предшественник желчных кислот) используется для синтеза желчных кислот, тем самым восполняя их потери в результате экскреции, что в конечном счете приводит к снижению сывороточной концентрации холестерина [44]. Были проведены многочисленные исследования, основанные на этом принципе. В исследовании B. de Rodas и соавт., проведенном на свиньях с индуцированной гиперхолестеринемией, проводилась оценка гипохолестеринемического эффекта пробиотического штамма *L. acidophilus* ATCC 43121. Было выявлено снижение общего холестерина в крови (11,8%) (p=0,014) [45]. В дальнейшем Y. Park и соавт. оценивали гипохолестеринемический эффект *L. acidophilus* ATCC 43121 у крыс с гиперхолестеринемией и показали, что пробиотики снижали сывороточный уровень общего холестерина на 25%, а также значимо снижали уровень ЛПОНП, липопротеидов промежуточной плотности и ЛПНП (p<0,05) [46]. Другое исследование, проведенное G. Kiessling и соавт. на 15 женщинах, изучало гипохолестеринемический эффект йогурта, содержащего пробиотические штаммы *L. acidophilus* 145 и *B. longum* 913. Было установлено, что ежедневное потребление 300 г пробиотического йогурта

приводило к повышению уровня ЛПВП на 0,3 ммоль/л (p=0,002) и снижению соотношения ЛПНП/ЛПВП с 3,24 до 2,48 (p=0,001) [30]. S. Sindhu и N. Khetarpaul исследовали влияние кисломолочной смеси, содержащей пробиотические штаммы *L. casei* (NCDC-19) и *Saccharomyces boulardii* и 1% пищевого холестерина, на сывороточный уровень холестерина у швейцарских мышей. Кормление такой смесью приводило к снижению уровня общего холестерина и ЛПНП сыворотки крови на 19 и 37% соответственно по сравнению с контрольной группой. В то же время сывороточные уровни ЛПВП и триглицеридов (ТГ) оставались неизменными [48]. В другом исследовании D. Park и соавт. было отмечено значительное снижение уровня холестерина в плазме на 17% (p<0,05) у мышей с алиментарно-зависимым ожирением, получавших пробиотические штаммы *L. curvatus* HY7601 и *L. plantarum* KY1032 [49]. В ходе позднее проведенного исследования C. Tsai и соавт. описали гипохолестеринемический эффект продукта МКБ PROBIOS-23, содержащего штаммы *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium adolescentis* и *Pediococcus acidilactici,* у хомяков с гиперхолестеринемией. PROBIOS-23 оказывал значительный гипохолестеринемический эффект, снижая сывороточный уровень общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП соответственно на 22,88, 25,53 и 56,96% по сравнению с контрольной группой (p<0,05) [36].

Cardioviva представляет собой коммерчески доступный гипохолестеринемический пробиотический продукт, который был одобрен Министерством здравоохранения Канады в качестве безрецептурной пищевой добавки, благотворно влияющей на сердечно-сосудистую систему. Препарат также доступен в США и Европе, выпускается в виде капсул по 100 мг, каждая из которых содержит 2 млрд живых бактериальных клеток штамма *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242. Сообщается, что ежедневное потребление препарата (2 капсулы в день) снижает уровень ЛПНП на 11,6% у взрослых людей с гиперхолестеринемией [50]. В **табл. 2** обобщены гипохолестеринемические эффекты некоторых пробиотических йогуртовых продуктов, а в т**абл. 3** приводятся лабораторные и клинические исследования.

Принимая во внимание большое количество разнообразных исходов, оцениваемых в рамках клинических исследований влияния пробиотиков на липидный обмен, Y. Cho и J. Kim недавно опубликовали отчет о метаанализе рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых оценивались перспективы использования пробиотиков для контроля уровня липидов в крови. Метаанализ включал 30 РКИ с участием 1624 человек (828 в группе лечения и 796 в группах плацебо). Испытуемые в группе пробиотиков (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus helveticus* или *Enterococcus faecium*, которые добавлялись в молоко, йогурт/сыр или принимались в виде капсул или

Таблица 2. **Исследования, демонстрирующие гипохолестеринемические эффекты пробиотических йогуртовых продуктов**

Микроорганизмы	Пробиотический продукт	Колониеобразующие единицы (КОЭ)/г	Суточная доза	Результат	Дизайн исследования	Характеристика испытуемых	Авторы
Lactobacillus acidophilus	Пробиотический йогурт с фруктоолигосахаридами	10^7—10^8	375 мл	Снижение уровня ЛНП на 5,4%	Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое перекрестное исследование с двумя периодами	Здоровые мужчины с нормальной массой тела (n=30), возраст 33—64 года	G. Schaafsma и соавт. [51]
Enterococcus faecium и 2 штамма *Streptococcus thermophilus*	Пробиотический йогурт	*	450 мл	Снижение уровня ЛНП на 8,4%	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое параллельное исследование с оценкой приверженности к лечению	70 здоровых испытуемых со стабильной массой тела, мужчины (n=20) и женщины (n=50) с избыточной массой тела или ожирением, возраст 18—55 лет	L. Agerholm-Larsen и соавт. [42]
Lactobacillus acidophilus, *Bifidobacterium longum* и 1% олигофруктоза	Синбиотический йогурт	10^6—10^8	300 г	Повышение уровня ЛПВП и улучшение отношения ЛПНП/ЛПВП	Перекрестное исследование, 3 периода: 1-й — контрольный йогурт для всех испытуемых; 2-й — пробиотический йогурт для 18 испытуемых, контрольный йогурт для 11 испытуемых; 3-й — 2-й период наоборот	29 здоровых женщин (19—56 лет), из них 15 с нормохолестеринемией и 14 с гиперхолестеринемией	G. Kiessling и соавт. [47]
Lactobacillus acidophilus La5 и *Bifidobacterium lactis* Bb12	Пробиотический и обычный йогурт	$3{,}9\times10^7$ в каждом (пробиотический) 10^6—10^7 в каждом (обычный)	300 г	Снижение уровня общего холестерина и отношения общий холестерин/ЛПВП	Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование	90 женщин-добровольцев в возрасте 19—49 лет	H. Sadrzadeh-Yeganeh и соавт. [52]

Примечание. * — информация недоступна.

Таблица 3. **Лабораторные и клинические исследования гипохолестеринемических эффектов пробиотиков**

Микроорганизмы	Результат	Дизайн исследования	Характеристика объекта исследования	Авторы
Streptococcus thermophilus Lactobacillus acidophilus, L. rhamnosus, Enterococcus faecium (G)	Испытуемые, получавшие йогурт (G), содержащий *S. thermophilus*, *E. faecium (G)*, демонстрировали снижение уровня ЛПНП на 8,4% параллельно с уменьшением сердечно-сосудистого риска на 20±30% (p<0,05)	Рандомизированное плацебо-контролируемое параллельное с оценкой приверженности лечению	70 здоровых испытуемых со стабильной массой тела, мужчины (n=20) и женщины (n=50) с избыточной массой тела или ожирением (25,0<ИМТ<37,5 кг/м^2), возраст 18—55 лет	L. Agerholm-Larsen и соавт. [42]
Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)	Отсутствовало статистически значимое различие в сывороточных уровнях липидов после лечения. Однако наблюдалось снижение уровня медиатора воспаления лизофосфатидилхолина и сфингомиелина	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое 3-недельное клиническое интервенционное исследование	Здоровые взрослые (n=26, 14 женщин, 12 мужчин), средний возраст 42 года (диапазон 23—55), средний ИМТ 24 кг/м^2 (диапазон 20—30)	R. Kekkonen и соавт. [43]
L. acidophilus ATCC 43121	Снижение уровня общего холестерина в крови (11,8%) (p=0,014)	Рандомизированное плацебо-контролируемое	Свиная модель (йоркширский боров, n=33), 3 исследования с повторяющимся дизайном на 8 свиньях и 1 исследование с повторяющимся дизайном на 9 свиньях, вес около 92 кг	B. de Rodas и соавт. [45]
L. acidophilus ATCC 43121	Снижение сывороточного уровня общего холестерина на 25%, значительное снижение уровня липопротеидов очень низкой плотности, липопротеидов промежуточной плотности и ЛПНП (p<0,05)	Рандомизированное плацебо-контролируемое	Самцы крыс линии Спрег—Доули (n=36)	Y. Park и соавт. [46]

Окончание таблицы 3 на след. стр.

Таблица 3. **Лабораторные и клинические исследования гипохолестеринемических эффектов пробиотиков (окончание)**

Микроорганизмы	Результат	Дизайн исследования	Характеристика объекта исследования	Авторы
L. acidophilus 145 и *B. longum* 913	Ежедневное потребление пробиотиков вызывало повышение уровня ЛПВП на 0,3 ммоль/л (p=0,002) и снижение отношения ЛПНП/ЛПВП с 3,24 до 2,48 (p=0,001)	Рандомизированное плацебо-контролируемое, перекрестное	29 здоровых женщин (19—56 лет), из них 15 с нормохолестеринемией и 14 с гиперхолестеринемией	G. Kiessling и соавт. [47]
L. curvatus HY7601 и *L. plantarum* KY1032	Кормление пробиотиками вызывало значительное снижение уровня холестерина плазмы на 17% (p<0,05)	Рандомизированное плацебо-контролируемое	Самцы мышей C57BL/6J (n=36), возраст 4 нед. Диета с высоким содержанием жиров (n=27), стандартная диета (n=9)	D. Park и соавт. [49]
PROBIOS-23 *Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium adolescentis и Pediococcus acidilactici*	PROBIOS-23 показал значимый гипохолестеринемический эффект (снижение сывороточного уровня общего холестерина, ТГ и ЛПНП соответственно на 22,88, 25,53 и 56,96% по сравнению с контрольной группой (p<0,05))	Рандомизированное плацебо-контролируемое	Самцы хомяков, возраст 3 нед (n=50)	C.Tsai и соавт. [36]

Окончание таблицы 3 на след. стр.

напитка) показали снижение общего холестерина и ЛПНП по сравнению с контрольной группой соответственно на 7,8 мг/дл (95% ДИ: −10,4, −5,2) и 7,3 мг/дл (95% ДИ: −10,1, −4,4) (p<0,05). Значимое влияние пробиотиков на уровень ЛПВП или ТГ отсутствовало. Влияние пробиотиков на общий холестерин и ЛПНП зависело от нескольких факторов. Более значимые эффекты наблюдались в случае более высокого исходного уровня общего холестерина, длительного лечения, конкретного пробиотического штамма, а также в спонсируемых исследованиях. Принимая во внимание ограничения этого метаанализа и предыдущих клинических испытаний, авторы пришли к выводу о том, что имеющихся клинических данных еще недостаточно, чтобы рекомендовать пробиотики в качестве альтернативной терапии для улучшения липидного профиля крови. Для подтверждения эффективности и безопасности пробиотиков в качестве гиполипидемической терапии требуется проведение клинических исследований с улучшенным дизайном и длительными периодами наблюдения [31].

1.2.3. Пробиотики, гомеостаз глюкозы и воспаление

Накопленные данные свидетельствует о том, что потребление пищи с высоким содержанием фруктозы и жиров может приводить к хроническому воспалению, которое не только провоцирует развитие инсулинорезистентности, но также нарушает нормальную микробиоту кишечника [54]. В связи с этим многие исследования предлагали стратегии по изменению кишечной микробиоты с помощью пробиотиков при лечении СД2. Пробиотики не только восстанавливают баланс микрофлоры кишечника, но также считаются эффективным дополнением к препаратам для лечения инсулинорезистентности. Исследования по оценке эффективности пробиотиков при сахарном диабете оценивали противовоспалительное действие *Lactobacillus reuteri*, а также антиоксидантное и противовоспалительное действие *L. plantarum* [55, 56]. Другие исследования показали, что убитые нагреванием клетки *L. casei* в виде пероральной лекарственной формы или пищевой добавки снижали концентрацию глюкозы в плазме и частоту развития СД2 [57, 58]. Кроме того, H. Yadav и соавт. показали, что пробиотический дахи (йогурт), содержащий 10^8 штаммов *L. acidophilus* and *L. casei,* отсрочивал развитие нарушения толерантности к глюкозе, гипергликемии, гиперинсулинемии, дислипидемии и оксидативного стресса у крыс с СД2, индуцированным фруктозой. Таким образом, авторы пришли к выводу, что потребление пробиотического йогурта может уменьшить риск СД2 [59]. В исследовании H. Al-Salami и соавт. было продемонстрировано, что предварительная терапия пробиотической смесью *L. acidophilus*, *Bifidobacterium lactis* и *L. rhamnosus* снижала концентрацию глюкозы в крови и повышала биодоступность гликлазида, препарата, ис-

пользуемого для лечения инсулиннезависимого СД2, индуцированного аллоксаном, у крыс [60].

Исследование, проведенное C. Moroti и соавт., продемонстрировало, что ежедневное потребление синбиотического препарата, содержащего штаммы *L. acidophilus*, *B. bifidum* и фруктоолигосахариды, вызывало снижение уровня глюкозы в крови на 38,89% у пациентов с СД2 ($p<0,05$) [61]. Поскольку известно, что оксидативный стресс является ключевым фактором патогенеза и прогрессирования СД2, а пробиотические продукты обладают антиоксидантными свойствами, H. Ejtahed и соавт. исследовали влияние пробиотического и обычного йогурта на антиоксидантный статус и уровень глюкозы в крови у пациентов с СД2 (64 испытуемых в возрасте 30—60 лет были распределены в две группы рандомизированного двойного слепого контролируемого клинического исследования) [41]. Пробиотический йогурт, содержащий *Lactobacillus acidophilus* La5 и *Bifidobacterium lactis* Bb1, получала активная группа (300 г/сут), обычный йогурт назначался контрольной группе (300 г/сут). В конце 6-недельного периода исследования пробиотический йогурт достоверно снижал уровень глюкозы в крови натощак ($p<0,01$) и гликированного гемоглобина ($p<0,05$), повышал активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы эритроцитов и общий антиоксидантный статус ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой. Исходная сывороточная концентрация малонового диальдегида также значительно снижалась в обеих группах ($p<0,05$). Таким образом, было показано, что пробиотический йогурт улучшает гликемию натощак и антиоксидантный статус у пациентов с СД2 [41]. В другом клиническом исследовании C. Hulston и соавт. изучали эффект пробиотиков *Lactobacillus casei Shirota* (LcS) на инсулинорезистентность, индуцированную диетой. В общей сложности 17 здоровых испытуемых были рандомизированы в группу приема пробиотиков ($n=8$) или контрольную группу ($n=9$). Группа приема пробиотиков получала LcS-ферментированный молочный напиток 2 раза в день в течение 4 нед, тогда как контрольная группа не получала каких-либо пищевых добавок. После стандартной диеты в течение первых 3 нед они получали высокожировой (65% энергетической ценности), высокоэнергетический (увеличение содержания энергетически богатых продуктов на 50%) рацион на последней неделе. Уровни глюкозы в плазме натощак повысились на 4-й неделе исследования, тогда как сывороточная концентрация увеличилась на 10% ($p<0,05$), а общая чувствительность организма к инсулину снизилась на 27% ($p<0,05$) в контрольной группе, тогда как в пробиотической группе сохранялась нормальная чувствительность к инсулину до и после избыточного питания соответственно ($p>0,05$). Таким образом, авторы считают, что пробиотические добавки могут предотвращать развитие алиментарно-зависимых заболеваний, таких как СД2 [62].

Недавно проведенный M. Kasińska и J. Drzewoski метаанализ РКИ оценивал способность пробиотиков модифицировать кардиометаболические факторы риска у пациентов с СД2. Оцениваемые параметры включали глюкозу плазмы натощак (ГПН), концентрацию инсулина, инсулинорезистентность, гликированный гемоглобин (HbA1c), а также уровни общего холестерина, ТГ, ЛПНП, ЛПВП и С-реактивного белка (СРБ). Для метаанализа были отобраны 8 исследований, включавших 438 человек. Результаты продемонстрировали значительный эффект пробиотиков в отношении снижения уровня HbA_{1c} (стандартизованная разность средних [SMD], –0,81; ДИ, –1,33— –0,29, p=0,0023; I2=68,44%; p=0,0421 для гетерогенности) и HOMA-IR (SMD, –2,10; ДИ –3,00— –1,20, p<0,001; I2=82,91%; p=0,0029 для гетерогенности). В то же время отсутствовало значимое влияние на уровни ГПН, инсулина и СРБ, а также липидный профиль. Таким образом, авторы считают, что пробиотические добавки в определенной степени могут улучшать метаболический контроль у пациентов с СД2 [63]. В **табл. 4** обобщены исследования сахароснижающего эффекта пробиотиков.

1.2.4. Пробиотики и артериальное давление (АД)

Некоторые исследования показали, что пробиотические штаммы *Lactobacillus casei, Streptococcus thermophilus*, *L. plantarum* и *L. helveticus* значительно снижают САД [64]. В исследовании на людях пожилые пациенты с гипертонической болезнью потребляли кислое молоко, ферментированное *L. helveticus* и *Saccharomyces cerevisia*, в дозе 95 мл/сут. В конце 8-недельного периода исследования наблюдалось значимое снижение систолического и диастолического артериального давления (ДАД) на 14,1±3,1 и 6,9±2,2 мм рт.ст. соответственно (p<0,01) [65].

Также имеется ряд исследований взаимодействия пробиотиков с ренин-ангиотензиновой системой (РАС). РАС, включающая ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), играет важную роль в регуляции АД. В РАС ренин гидролизует ангиотензиноген плазмы, тем самым высвобождая неактивный ангиотензин I, который в свою очередь превращается в ангиотензин II под действием АПФ. Ангиотензин II может вызывать вазоконстрикцию и повышать уровень АД. Поэтому ингибирование АПФ является основной клинической мишенью при контроле АД. Ферментация считается эффективным методом получения биоактивных пептидов с АПФ-ингибирующей активностью [66]. Определенные продукты, которые ферментируются некоторыми штаммами микроорганизмов, например ферментированное молоко, сыр, йогурт и соевое молоко, являются хорошими источниками АПФ-ингибирующих пептидов. Пробиотики, обладающие казеинолитическими и лактозгидролизующими фермент-

Таблица 4. **Пробиотики, которые эффективны при лечении сахарного диабета**

Микроорганизмы	Результат	Дизайн исследования	Характеристика объекта исследования	Авторы
108 штаммов *L. acidophilus* и *L. casei*	Отсрочка развития нарушения толерантности к глюкозе, гипергликемии, гиперинсулинемии, дислипидемии и оксидативного стресса у крыс с СД2, индуцированного фруктозой	Рандомизированное плацебо-контролируемое	Самцы крыс-альбиносов линии Вистар	H. Yadav и соавт. [59]
L. acidophilus, *Bifidobacterium lactis* и *L.rhamnosus*	Пробиотическая смесь снижала уровень глюкозы в крови и повышала биодоступность противодиабетического препарата гликлазид	Рандомизированное плацебо-контролируемое	Крысы линии Вистар (возраст 2—3 мес, вес 350±50 г)	H. Al-Salami и соавт. [60]
L.acidophilus и *B. bifidum*	Снижение уровня глюкозы в крови на 38,89% у испытуемых с СД2 (p<0,05)	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое	Добровольцы (n=20, 10 в группе плацебо и 10 в синбиотической группе), возраст 50—60 лет	C. Moroti и соавт. [61]
Пробиотический йогурт — *Lactobacillus acidophilus* La5 и *Bifidobacterium lactis* Bb12	Пробиотический йогурт значительно снижал уровень глюкозы в крови натощак (p<0,01), гликированного гемоглобина и малонового диальдегида (p<0,05), повышал активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы эритроцитов и антиоксидантный статус (p<0,05)	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое	64 испытуемых, возраст 30—60 лет	H. Ejtahed и соавт. [41]
Lactobacillus casei Shirota (LcS)	Глюкоза плазмы натощак повышалась через 4 нед (контрольная группа. AUC глюкозы увеличивалась на 10% (p<0,05) и общая чувствительность организма к инсулину снижалась на 27% (p<0,05) в контрольной группе, в то время как нормальная чувствительность к инсулину поддерживалась в пробиотической группе соответственно) до и после избыточного питания (p>0,05)	Рандомизированное двойное слепое контролируемое	Здоровые испытуемые (n=17); пробиотическая группа (n=8) или контрольная группа (n=9)	C. Hulston и соавт. [62]

ными системами, хорошо растут в молочных продуктах и инициируют ферментацию с образованием АПФ-ингибирующих пептидов [67]. Таким образом, потребление молочных продуктов или молочных белков со специфическими штаммами пробиотиков, по всей видимости, может снижать уровень АД. Исследование, проведенное H. Korhonen, показало, что *Lactobacillus helveticus* ферментирует молочный белок казеин с высвобождением АПФ-ингибирующих антигипертензивных трипептидов, таких как Val-Pro-Pro и Ile-Pro-Pro. L. Ong и N. Shah [68] продемонстрировали, что сыр чеддер, ферментированный пробиотическими штаммами лактококков, также высвобождает АПФ-ингибирующие пептиды. Аналогичным образом L. Rhyanen и соавт. показали, что йогурт, сыр и молоко, ферментированные *L. casei* ssp. *rhamnosus*, *L. acidophilus* и бифидобактериями, высвобождают АПФ-ингибирующие пептиды. Подобные исследования, проведенные с использованием питательной среды с тофу (ферментация *L. fermentum* и *L. bulgaricus*) и соевой сывороткой (ферментация *L. acidophilus*), показали образование пептидов с АПФ-ингибирующими свойствами [69].

В исследовании K. Aihara и соавт. оценивали влияние порошкового ферментированного молока (ферментация *Lactobacillus helveticus* CM4), богатого АПФ-ингибирующими трипептидами (Val-Pro-Pro и Ile-Pro-Pro), на артериальную гипертензию. Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование проводилось на 40 испытуемых с высоким нормальным АД (группа ВН) и 40 испытуемых с легкой АГ (группа ЛАГ). Каждый испытуемый получал 6 исследуемых таблеток (12 г), содержащих порошковое ферментированное молоко (исследуемая группа) или такое же количество таблеток плацебо (группа плацебо). Через 4 нед наблюдалось снижение ДАД в группе ВН на 5,0 мм рт.ст. (0,1; 9,9, p=0,04) по сравнению с плацебо. Отсутствовали значимые изменения уровня САД. В группе ЛАГ отмечалось снижение САД на 11,2 мм рт.ст. (4,0; 18,4, p=0,003) и статистически незначимое снижение ДАД на 6,5 мм рт.ст. (0,1; 13,0, p=0,055) по сравнению с плацебо. Таким образом, авторы пришли к выводу, что ежедневное потребление таблеток, содержащих порошковое ферментированное молоко с *L. helveticus* CM4, пациентами с высоким нормальным АД или легкой артериальной гипертензией снижает повышенное АД без каких-либо побочных эффектов [70]. M. Gomez-Guzman и соавт. исследовали сердечно-сосудистые эффекты пробиотиков *Lactobacillus fermentum* CECT5716 (LC40) или *L. coryniformis* CECT5711 (K8) + *L. gasseri* CECT5714 (LC9) (1:1) у крыс со спонтанной гипертензией (SHR). 10 крыс линии Вистар—Киото (WKY) и 30 SHR были случайным образом распределены в четыре группы (n=10): контрольная группа WKY, контрольная группа SHR, группа SHR, получавшая LC40, и группа SHR, получавшая K8/LC9 (доза $3{,}3\times10^{10}$ КОЕ/сут, разведенная в питьевой во-

де). В конце 5-недельного периода лечения наблюдалось постепенное снижение САД (13,4±1,9, и 14,7±1,9% соответственно в группах LC40 и K8/LC9 по сравнению с нелеченой группой SHR, $p<0,01$) [71]. В исследовании Y. Chen и соавт. оценивалась АПФ-ингибирующая активность ферментированного молока, произведенного 259 штаммами *Lactobacillus helveticus*, изолированными из традиционных китайских и монгольских кисломолочных продуктов. Среди них ферментированное молоко, произведенное штаммом H9 (IMAU60208), показало наибольшую АПФ-ингибирующую активность *in vitro* (86,4±1,5%) и измеримые уровни Val-Pro-Pro (2,409±0,229 μM) и Ile-Pro-Pro (1,612±0,114 μM). Длительное (7 нед) ежедневное потребление H9-ферментированного молока оказывало значительный антигипертензивный эффект на крыс SHR и обеспечивало значимое снижение САД и ДАД на 12 и 10 мм рт.ст. соответственно по сравнению с контрольной группой, получавшей физиологический раствор ($p<0,05$). Таким образом, данное исследование выявило новый пробиотический штамм *L. helveticus*, выделенный из курута (кислое молоко яка) в Тибете (Китай), который может использоваться для создания функционального продукта для контроля АД.

В недавнем систематическом обзоре S. Khalesi и соавт. изучалось влияние пробиотиков на АД путем метаанализа рандомизированных контролируемых исследований (всего 9 исследований). Потребление пробиотиков вызывало значимое изменение САД на −3,56 мм рт.ст. (95% ДИ, −6,46— −0,66) и ДАД на −2,38 мм рт.ст. (95% ДИ, −2,38— −0,93) по сравнению с контрольными группами ($p<0,05$). Большее снижение САД и ДАД наблюдалось в группе комбинированных пробиотических штаммов по сравнению с одним видом пробиотиков. Исследования с использованием анализа в подгруппах (исходный уровень АД ⩾130/85 мм рт.ст. и <130/85 мм рт.ст.) показали более значительное снижение ДАД. Период лечения менее 8 нед, а также суточная доза пробиотиков менее 10^{11} КОЕ не приводили к значимому снижению САД или ДАД. Таким образом, метаанализ показал, что потребление пробиотиков может незначительно снижать АД, с вероятным значимым эффектом в случае исходно высокого АД, потребления комбинированных пробиотических штаммов, более высокой суточной дозы (⩾10^{11} КОЕ) и более длительного периода лечения (⩾8 нед). Авторы также рекомендуют дальнейшие исследования влияния различных пробиотических штаммов и доз для подтверждения результатов этого метаанализа [72]. Кроме того, S. Mahboobi и соавт. провели 8-недельное РКИ, включающее 60 пациентов с предиабетом (25—65 лет), которые были рандомизированы в группу лечения (капсулы с пробиотиками по 500 мг, $n=30$) или контрольную группу плацебо ($n=30$). Капсулы с пробиотиками в основном содержали *Lactobacillus casei* (7×10^9 КОЕ), *Lactobacillus acidophilus* (2×10^9 КОЕ), *Lactobacillus rhamnosus* ($1,5\times10^9$ КОЕ),

Lactobacillus bulgaricus (2×10^8 КОЕ), *Bifidobacterium Breve* (2×10^{10} КОЕ), *Bifidobacterium longum* (7×10^9 КОЕ), *Streptococcus thermophilus* ($1{,}5\times10^{10}$ КОЕ). В конце периода лечения пробиотическая добавка не вызывала каких-либо существенных изменений общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, отношения ТГ/ЛПНП и ЛПНП/ЛПВП. После коррекции по возможным искажающим факторам уровень ЛПВП был значительно ниже в группе плацебо, чем в группе приема пробиотиков. Относительное изменение САД существенно отличалось в группе приема пробиотиков и группе плацебо ($-3{,}10\pm2{,}22$ против $3{,}24\pm1{,}96$, $p=0{,}01$), однако эти различия не были значимыми после коррекции по искажающим факторам ($p>0{,}05$). Таким образом, по мнению авторов, существует необходимость в проведении исследований с большей мощностью, размером выборки и дозировки пробиотиков, а также контролем потенциальных искажающих факторов [73]. **Табл. 5** обобщает антигипертензивные эффекты некоторых пробиотиков.

2. Протективные и терапевтические эффекты пробиотиков при инфаркте миокарда и сердечной недостаточности

Появляются данные о том, что пробиотики могут оказывать прямой кардиопротективный эффект с уменьшением ишемического повреждения и улучшением сердечной функции после перенесенного инфаркта миокарда [74]. Протективная роль пробиотиков при апоптотическом повреждении впервые исследовалась на клетках кишечника. Изучая механизмы действия при воспалительных заболеваниях кишечника, было обнаружено, что *L. rhamnosus* GG предотвращает апоптоз, индуцированный ФНО, ИЛ-1а и ИНФ-γ в мышиных клетках толстой кишки. Этот эффект достигается путем активации антиапоптотического пути Akt и ингибирования проапоптотического пути p38 митоген-активируемой протеинкиназы. Очистка надосадочной жидкости суспензии *L. rhamnosus* GG позволила идентифицировать новый белок p75 [75]. Влияние этого белка на повреждение кардиомиоцитов, вызванное ишемией/реперфузией (И/Р), оценивали на крысиной модели. Предварительное введение крысам очищенного белка p75, выделенного из *L. rhamnosus* GG, за 30 мин до процедуры И/Р, вызывало значительное дозозависимое уменьшение размера инфаркта миокарда. Данный фенотип был обусловлен повышенной экспрессией HSP на фоне предварительного воздействия p75 [76]. Это позволяет предположить, что белки, продуцируемые пробиотиками *Lactobacillus*, оказывают прямой кардиопротективный эффект, препятствуя ишемическому повреждению клеток. Требуется дополнительное исследование механизма действия, поскольку выделенный белок p75 после болюсного введения минует желудочно-кишечный тракт. Исследова-

Таблица 5. **Пробиотики, которые могут быть эффективны в качестве антигипертензивных средств**

Микроорганизмы	Результат	Дизайн исследования	Характеристика объекта исследования	Авторы
L. helveticus u Saccharomyces cerevisia. helveticus	Значимое снижение САД и ДАД соответственно на 14,1±3,1 и 6,9±2,2 мм рт.ст. (p<0,01)	Рандомизированное плацебо-контролируемое	В общей сложности 36 испытуемых с артериальной гипертензией в возрасте 40—86 лет	Y. Hata и соавт. [65]
Lactobacillushelveticus CM4 (порошковое ферментированное молоко)	Значительное снижение ДАД в группе ВН на 5,0 мм рт.ст. (0,1, 9,9; p=0,04); отсутствовали значимые изменения САД. В группе ЛАГ наблюдалось снижение САД на 11,2 мм рт.ст. (4,0, 18,4; p=0,003) и статистически незначимое снижение ДАД на 6,5 мм рт.ст. (–0,1, 13,0, p=0,055) по сравнению с группой плацебо	Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое	40 испытуемых с высоким нормальным АД (группа ВН) и 40 испытуемых с легкой АГ (группа ЛАГ)	K. Aihara и соавт. [70]
Lactobacillus fermentum CECT5716 (LC40) или *L.coryniformis* CECT5711 (K8) + *L.gasseri* CECT5714 (LC9) (1:1)	Постепенное снижение САД (13,4±1,9 и 14,7±1,9% в группах LC40 и K8/LC9 соответственно через 5 нед, p<0,01 по сравнению с нелеченой группой SHR)	Рандомизированное плацебо-контролируемое	Крысы линии Вистар—Киото (WKY) (n=40), селективный инбридинг для крысиной модели спонтанной гипертензии	M. Gómez-Guzmán и соавт. [71]
Lactobacillus helveticus, штамм H9	Однократная пероральная доза H9-ферментированного молока значительно снижала САД, ДАД и среднее АД SHR	Рандомизированное плацебо-контролируемое	Крысы линии Вистар—Киото (WKY), селективный инбридинг для крысиной модели спонтанной гипертензии	Y. Chen и соавт. [73]
Капсула с пребиотиками *Lactobacillus casei, L.acidophilus, L.rhamnosus, L.bulgaricus, Bifidobacterium breve, B. longum, Streptococcus thermophilus*	Пробиотическая добавка после коррекции по возможным искажающим факторам; значимое снижение ЛПВП в группе плацебо по сравнению с пробиотической группой (–3,10±2,22 против 3,24±1,96, p=0,01), однако значимые различия отсутствовали после коррекции по искажающим факторам (p>0,05)	Рандомизированное плацебо-контролируемое	60 пациентов с предиабетом (25—65 лет)	S. Mahboobi и соавт. [73]

ния продукции и кинетики p75, выделенного из *L. rhamnosus* GG кишечника, могут способствовать пониманию роли микробиома для данного фенотипа.

Недавнее исследование на крысах с инфарктом миокарда продемонстрировало, что пероральное введение пробиотиков может оказывать кардиопротективный эффект. Крысы, получавшие пробиотический напиток GoodBelly с *Lactobacillus plantarum* 299 v, который добавляли в питьевую воду в течение 14 дней до процедуры И/Р, демонстрировали снижение ишемии на 29% и улучшение восстановления механической функции после ишемии на 23%, оцениваемой по уровню диастолического давления в левом желудочке [77]. Данный кардиопротективный эффект, по всей видимости, зависит от микробиоты кишечника, поскольку введение ванкомицина приводило к формированию аналогичного фенотипа. Было показано, что уменьшение ишемии не зависит от продукции цитокинов, но зависит от снижения сывороточного уровня лептина. Наблюдалось значительное повышение сывороточного уровня лептина после процедуры И/Р, которое было менее выраженным в случае предварительного лечения GoodBelly и ванкомицином. Предварительное введение экзогенного лептина устраняло кардипротективный эффект. Лептин представляет собой гормон, преимущественно продуцируемый адипоцитами, а также кардиомиоцитами, концентрация которого, как правило, повышается у пациентов с ССЗ, оказывая вредоносное воздействие. Полученные новые данные демонстрируют взаимосвязь кишечника и сердца посредством гормональных сигнальных путей и способность пероральных пробиотиков защищать от ишемического повреждения, ассоциированного с инфарктом миокарда. Помимо растущего интереса к применению пробиотиков для профилактики и защиты от сердечно-сосудистых заболеваний и прямого повреждения сердца, использование пробиотиков в качестве метода лечения сердечно-сосудистых заболеваний после серьезного сердечно-сосудистого события может иметь практическое применение по двум причинам: во-первых, многие пациенты не осознают принадлежности к группе риска инфаркта миокарда и необходимости профилактического потребления пробиотиков; во-вторых, несмотря на снижение показателя смертности от инфаркта миокарда на 40% за последнее 10-летие, сохраняется высокая частота развития сердечной недостаточности в результате необратимого повреждения сердечной мышцы на фоне ишемии [78].

Сердечная недостаточность представляет собой труднообратимое прогрессирующее заболевание. Как следствие 50% пациентов умирают в течение первых 5 лет после установления диагноза. Для лечения сердечной недостаточности необходимы новые стратегии, помимо стандартной терапии

ингибиторами АПФ и бета-блокаторами. Недавнее исследование на животных, оценивавшее исходы у крыс с умеренной сердечной недостаточностью на фоне терапии пероральным пробиотиком, дало обнадеживающие результаты. После перевязки коронарной артерии без реперфузии крысам добавляли в питьевую воду *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 для потребления по мере необходимости. Через 6 нед ежедневного потребления пробиотиков на фоне сохраняющейся перевязки коронарной артерии наблюдалось значительное уменьшение нескольких показателей сердечной недостаточности, включая выраженность гипертрофии и ремоделирования миокарда желудочков [79]. Механическая функция сердца также сохранялась на нормальном уровне, в отличие от животных, получавших плацебо в течение 6 нед, у которых отмечалось значительное ухудшение. Бактериологический анализ содержимого слепой кишки с использованием секвенирования нового поколения 16 S рРНК не показал существенных изменений микробиоты. Это позволяет предположить, что уменьшение выраженности сердечной недостаточности под действием *L. rhamnosus* GR-1 может быть не связанным с кишечной микробиотой, а определяться прямым влиянием пробиотика на сердце. В настоящее время проводятся исследования, направленные на изучение этих механизмов. Это фундаментальное исследование впервые показало возможную эффективность пробиотиков при сердечной недостаточности и других коморбидных состояниях после серьезного сердечно-сосудистого события.

3. Заключение

На основании изучения функциональной активности микроорганизмов в составе кишечной микробиоты установлено, что в развитии метаболического синдрома главное значение имеет снижение (дисбаланс) содержания лакто- и бифидобактерий в условиях избыточного бактериального роста [6, 11, 27, 44].

Ключевыми механизмами участия кишечной микробиоты в патогенезе метаболического синдрома являются нарушение микроэкологии кишечника, накопление эндотоксинов в кишечнике, поступление эндотоксинов по портальной вене в печень, повреждение клеток ретикулоэндотелиальной системы печени, усиление патологического влияния токсикантов другого (не микробного) происхождения, нарушение функции гепатоцитов, дислипидемия, ассоциированные метаболические нарушения.

В результате запуска данных механизмов:

— повышается синтез проатерогенных липидов;

— нарушается энтерогепатическая биотрансформация и энтерогепатическая циркуляция жирных кислот и холестерина.

Для эффективного лечения метаболического синдрома необходим тщательный подбор рациональных комбинаций штаммов ацидофильных лактобактерий и бифидобактерий в сочетании с диетой и физическими нагрузками. Пробиотики снижают всасывание холестерина, переводя его в нерастворимый копростанол.

В настоящее время в многочисленных клинических исследованиях достоверно показано, что *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faccium* и *Streptococcus thermophilus* снижают уровень холестерина, глюкозы крови, артериального давления [47, 53, 68, 73]. Данные виды являются наиболее перспективными в профилактике и лечении метаболического синдрома.

Таблица 6. **Доказательства гипохолестеринемических эффектов пробиотиков**

Микроорганизмы	Результат	Дизайн исследования	Характеристика объекта исследования	Авторы
Streptococcus thermophilus Lactobacillus acidophilus, L. rhamnosus, Enterococcus faecium (G)	Испытуемые, получавшие йогурт (G), содержащий *S.thermophilus*, *E. faecium (G)*, демонстрировали снижение уровня ЛПНП на 8,4% параллельно с уменьшением сердечно-сосудистого риска на 20±30% (p<0,05)	Рандомизированное плацебо-контролируемое параллельное с оценкой приверженности к лечению	70 здоровых испытуемых со стабильной массой тела, мужчины (n=20) и женщины (n=50) с избыточной массой тела или ожирением (25,0<ИМТ< 37,5 кг/м^2), возраст 18—55 лет	L. Agerholm Larsen и соавт. [42]
Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)	Отсутствовало статистически значимое различие в сывороточных уровнях липидов после лечения. Однако наблюдалось снижение уровня медиатора воспаления лизофосфатидилхолина и сфингомиелина	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое 3-недельное клиническое интервенционное	Здоровые взрослые (n=26, 14 женщин, 12 мужчин), средний возраст 42 года (диапазон 23—55), средний ИМТ 24 кг/м^2 (диапазон 20—30)	R. Kekkonen и соавт. [43]
L. acidophilus 145 и *B. longum* 913	Ежедневное потребление пробиотиков вызывало повышение уровня ЛПВП на 0,3 ммоль/л (p=0,002) и снижение отношения ЛПНП/ЛПВП с 3,24 до 2,48 (p=0,001)	Рандомизированное плацебо-контролируемое перекрестное	29 здоровых женщин (19—56 лет), из них 15 с нормохолестеринемией и 14 с гиперхолестеринемией	G. Kiessling и соавт. [47]

Таблица 7. **Пробиотики, которые могут быть эффективны в качестве антигипертензивных средств**

Микроорганизмы	Результат	Дизайн исследования	Характеристика объекта исследования	Авторы
L. helveticus и *Saccharomyces cerevisia helveticus*	Значимое снижение САД и ДАД соответственно на 14,1±3,1 и 6,9±2,2 мм рт.ст. (p<0,01)	Рандомизированное плацебо-контролируемое	В общей сложности 36 испытуемых с артериальной гипертензией в возрасте 40—86 лет	Y. Hata и соавт. [65]
Lactobacillus helveticus CM4 (порошковое ферментированное молоко)	Значительное снижение ДАД в группе ВН на 5,0 мм рт. ст. (0,1, 9,9; p=0,04); отсутствовали значимые изменения САД. В группе ЛАГ наблюдалось снижение САД на 11,2 мм рт.ст. (4,0, 18,4; p=0,003) и статистически незначимое снижение ДАД на 6,5 мм рт.ст. (−0,1, 13,0; p=0,055) по сравнению с группой плацебо	Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое	40 испытуемых с высоким нормальным АД (группа ВН) и 40 испытуемых с легкой АГ (группа ЛАГ)	K. Aihara и соавт. [70]
Капсула с пребиотиками *Lactobacillus casei, L. acidophilus, L. rhamnosus, L. bulgaricus, Bifidobacterium breve, B. longum, Streptococcus thermophilus*	Пробиотическая добавка после коррекции по возможным искажающим факторам; значимое снижение ЛПВП в группе плацебо по сравнению с пробиотической группой (−3,10±2,22 против 3,24±1,96, p=0,01), однако значимые различия отсутствовали после коррекции по искажающим факторам (p>0,05)	Рандомизированное плацебо-контролируемое	60 пациентов с предиабетом (25—65 лет)	S. Mahboobi и соавт. [73]

Таблица 8. **Участие компонентов препарата Бифиформ в РКИ по комплексному лечению метаболического синдрома**

Препарат	Штамм	Авторы	Терапевтические эффекты
Bifiform Balance	*Lactobacillus acidophilus* (NCFM)	S. Mahboobi и соавт. [73] L. Ong и соавт. [68] Y. Cho [53]	Снижение ЛПНП (виды) Коррекция АГ (виды и штаммы)
	Lactobacillus paracasei (Lpc-37)	L. Agerholm-Larsen и соавт. [42]	Коррекция массы тела у женщин (штаммы)
	Bifidobacterium lactis (Bi-07)	B. De Rodas [45]	Контроль ЛПНП/ЛПВП
	Bifidobacterium lactis (Bl-04)		
Bifiform	*Bifidobacterium longum*	G. Kiessling и соавт. [47]	Контроль холестерина, ЛПНП/ЛПВП (штаммы)
	Enterococcus faecium (SF 68)		Снижение ЛПНП, массы тела, уровня глюкоза
Bifiform Baby	*Bifidobacterium lactis* (BB-12) 10^8 КОЕ		Коррекция ЛПНП/ЛПВП
	Streptococcus thermophilus (TH-4) 10^7 КОЕ	S. Mahboobi и соавт. [73]	Снижение глюкозы, липидов

Из штаммов, входящих в состав пробиотиков, высокий уровень доказательности продемонстрирован в следующих исследованиях **(табл. 6—8)**.

Наиболее высокий уровень доказательности в лечении метаболического синдрома в целом и снижении сердечно-сосудистого риска пробиотиками продемонстрирован для компонентов препарата Bifiform Balance за счет содержания *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium lactis*, для коррекции нарушений обмена липидов и снижения веса — компоненты Bifiform и Bifiform Baby.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brown K, DeCoffe D, Molcan E, Gibson DL. Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients.* 2012;4:1095-1119.
2. Wildman RP, McGinn AP, Kim M, et al. Empirical derivation to improve the definition of the Metabolic Syndrome in the evaluation of cardiovascular disease risk. *Diabetes Care.* 2011;34:746-748.
3. Закревский В.В., Копчак Д.В. Фактическое питание и пищевой статус пациентов с метаболическим синдромом и дисбиозом кишечника. *Гигиена и санитария.* 2017;96:4:328-332.
4. Шилов А.М., Зорина О.А., Петрухина Н.Б. Дисбиоценоз кишечника, пародонтит и метаболически ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания. *Фарматека.* 2013;14(267):85-91.
5. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007;56:1761-1772.
6. Cani PD, Delzenne NM. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9:737-743.
7. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:14691-14696.
8. Murphy EF, Cotter PD, Healy S, et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models. *Gut.* 2010;12:1635-1642.
9. Stenman LK, Holma R, Korpela R. High-fat-induced intestinal permeability dysfunction associated with altered fecal bile acids. *World J Gastroenterol.* 2012;18:923-929.
10. Teixeira TF, Collado MC, Ferreira CL, et al. Potential mechanisms for the emerging link between obesity and increased intestinal permeability. *Nutr Res.* 2012;32:637-647.
11. Nakamura NK, Omaye ST. Metabolic diseases and pro- and prebiotics: mechanistic insights. *Nutr Metab.* 2012;9:1-9.
12. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* 2008;57:1470-1481.
13. Ghoshal S, Witta J, Zhong J, et al. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J Lipid Res.* 2009;50:90-97.
14. Lassenius MI, Pietila¨inen KH, Kaartinen K, et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care.* 2011;34:1809-1815.
15. Sun L, Yu Z, Ye X, et al. A marker of endotoxemia is associated with obesity and related metabolic disorders in apparently healthy Chinese. *Diabetes Care.* 2010;33:1925-1932.
16. Kitchens RL, Thompson PA. Modulatory effects of sCD14 and LBP on LPS-host cell interactions. *J Endotoxin Res.* 2005;11:225-229.
17. Кокина М.С., Колева В.Р. Пробиотики в борьбе с избыточным весом. *Новая наука: Опыт, традиции, инновации.* 2016;12-3(119):39-44.
18. Ткаченко Е.И., Закревский В.В., Копчак Д.В., Оришак Е.А., Нилова Л.Ю. Клиническая и микробиологическая оценка эффективности использования индивидуально подобранных пробиотиков у пациентов с метаболическим синдромом и нарушенным микробиоценозом кишечника. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2016;1(58):60-66.
19. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(4):460-469.
20. Tilg H, Moschen AR, Kaser A. Obesity and the microbiota. *Gastroenterology.* 2009;136(5):1476-1483.
21. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science.* 2005;307(5717):1915-1920.

22. Копчак Д.В., Оришак Е.А., Закревский В.В., Ткаченко Е.И. Возможности использования индивидуально подобранных пробиотиков в лечении пациентов с метаболическим синдромом и дисбактериозом кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;12(136):55-59.
23. Walsh CJ, Guinane CM, O'Toole PW, Cotter PD. Beneficial modulation of the gut microbiota. *FEBS Lett*. 2014;588(22):4120-4130.
24. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*. 2007;50(11):2374-2383.
25. Bismuth J, Lin P, Yao Q, Chen C. Ceramide: a common pathway for atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 2008;196(2):497-504.
26. Cani PD, Delzenne NM. Involvement of the gut microbiota in the development of low grade inflammation associated with obesity: focus on this neglected partner. *Acta Gastroenterol Belg*. 2010;73(2):267-269.
27. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des*. 2009;15(13):1546-1558.
28. Ebel B, Lemetais G, Beney L, et al. Impact of probiotics on risk factors for cardiovascular diseases. A review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54(2):175-189.
29. Delzenne NM, Cani PD. Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition. *Annu Rev Nutr*. 2011;31:15-31.
30. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022-1023.
31. Sanchez M, Darimont C, Drapeau V, et al. Effect of Lactobacillus rhamnosus CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. *Br J Nutr*. 2014;111(8):1507-1519.
32. Lee HY, Park JH, Seok SH et al. Human originated bacteria, Lactobacillus rhamnosus PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1761(7):736-744.
33. Savcheniuk O, Kobyliak N, Kondro M, et al. Short-term periodic consumption of multiprobiotic from childhood improves insulin sensitivity, prevents development of non-alcoholic fatty liver disease and adiposity in adult rats with glutamate-induced obesity. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14:247.
34. Stenman LK, Waget A, Garret C, et al. Potential probiotic Bifidobacterium animalis ssp. lactis 420 prevents weight gain and glucose intolerance in diet-induced obese mice. *Benef Microbes*. 2014;5(4):437-445.
35. Mann GV. A factor in yogurt which lowers cholesteremia in man. *Atherosclerosis*. 1977;26(3):335-340.
36. Tsai CC, Lin PP, Hsieh YM, et al. Cholesterol-lowering potentials of lactic acid bacteria based on bile-salt hydrolase activity and effect of potent strains on cholesterol metabolism in vitro and in vivo. *Scientific World Journal*. 2014;690752.
37. Шербова З.Р., Сергеев В.Н., Михайлов В.И. и др. Влияние коррекции дисбиоза кишечника на липидный обмен. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2015;2:52-71.
38. Шербова З.Р., Сергеев В.Н., Михайлов В.И. и др. Влияние коррекции дисбиоза кишечника на липидный обмен (часть 1). *Терапевт*. 2015;1:50-58.
39. Шербова З.Р., Сергеев В.Н., Михайлов В.И. и др. Влияние коррекции дисбиоза кишечника на липидный обмен (часть 2). *Терапевт*. 2015;2:35-43.
40. Fava F, Lovegrove JA, Gitau R, et al. The gut microbiota and lipid metabolism: implications for human health and coronary heart disease. *Curr Med Chem*. 2006;13(25):3005-3021.
41. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, et al. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition*. 2012;28(5):539-543.
42. Agerholm-Larsen L, Raben A, Haulrik N, et al. Effect of 8 week intake of probiotic milk products on risk factors for cardiovascular diseases. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54(4):288-297.

43. Kekkonen RA, Sysi-Aho M, Seppanen-Laakso T, et al. Effect of probiotic Lactobacillus rhamnosus GG intervention on global serum lipidomic profiles in healthy adults. *World J Gastroenterol.* 2008;14(20):3188-3194.
44. Kumar M, Nagpal R, Kumar R, et al. Cholesterol-lowering probiotics as potential biotherapeutics for metabolic diseases. *Exp Diabetes Res.* 2012;902917.
45. De Rodas BZ, Gilliland SE, Maxwell CV. Hypocholesterolemic action of Lactobacillus acidophilus ATCC 43121 and calcium in swine with hypercholesterolemia induced by diet. *J Dairy Sci.* 1996;79(12):2121-2128.
46. Park YH, Kim JG, Shin YW, et al. Effect of dietary inclusion of Lactobacillus acidophilus ATCC 43121 on cholesterol metabolism in rats. *J Microbiol Biotechnol.* 2007;17(4):655-662.
47. Kiessling G, Schneider J, Jahreis G. Long-term consumption of fermented dairy products over 6 months increases HDL cholesterol. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56(9):843-849.
48. Sindhu SC, Khetarpaul N. Effect of probiotic fermentation on antinutrients and in vitro protein and starch digestibilities of indigenously developed RWGT food mixture. *Nutr Health.* 2002;16(3):173-181.
49. Park DY, Ahn YT, Park SH, et al. Supplementation of Lactobacillus curvatus HY7601 and Lactobacillus plantarum KY1032 in diet-induced obese mice is associated with gut microbial changes and reduction in obesity. *PLoS One.* 2013;8(3):59470.
50. Ettinger G, MacDonald K, Reid G, Burton JP. The influence of the human microbiome and probiotics on cardiovascular health. *Gut Microbes.* 2014;5(6):719-728.
51. Schaafsma G, Meuling WJ, van Dokkum W, Bouley C. Effects of a milk product, fermented by Lactobacillus acidophilus and with fructo-oligosaccharides added, on blood lipids in male volunteers. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52(6):436-440.
52. Sadrzadeh-Yeganeh H, Elmadfa I, Djazayery A, et al. The effects of probiotic and conventional yoghurt on lipid profile in women. *Br J Nutr.* 2010;103(12):1778-1783.
53. Cho YA, Kim J. Effect of Probiotics on Blood Lipid Concentrations: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(43):1714.
54. Panwar H, Rashmi HM, Batish VK, Grover S. Probiotics as potential biotherapeutics in the management of type 2 diabetes — prospects and perspectives. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013;29(2):103-112.
55. Ma D, Forsythe P, Bienenstock J. Live Lactobacillus rhamnosus [corrected] is essential for the inhibitory effect on tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 expression. *Infect Immun.* 2004;72(9):5308-5314.
56. Paszti-Gere E, Szeker K, Csibrik-Nemeth E, et al. Metabolites of Lactobacillus plantarum 2142 prevent oxidative stress-induced overexpression of proinflammatory cytokines in IPEC-J2 cell line. *Inflammation.* 2012;35(4):1487-1499.
57. Matsuzaki T, Nagata Y, Kado S, et al. Prevention of onset in an insulin-dependent diabetes mellitus model, NOD mice, by oral feeding of Lactobacillus casei. *APMIS.* 1997;105(8):643-649.
58. Matsuzaki T, Takagi A, Ikemura H, et al. Intestinal microflora: probiotics and autoimmunity. *J Nutr.* 2007;137(3 suppl 2):798-802.
59. Yadav H, Jain S, Sinha PR. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing Lactobacillus acidophilus and Lactobacillus casei in high fructose fed rats. *Nutrition.* 2007;23(1):62-68.
60. Al-Salami H, Butt G, Tucker I, et al. Probiotic Pre-treatment Reduces Gliclazide Permeation (ex vivo) in Healthy Rats but Increases It in Diabetic Rats to the Level Seen in Untreated Healthy Rats. *Arch Drug Inf.* 2008;1(1):35-41.
61. Moroti C, Souza Magri LF, de Rezende Costa M, et al. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis.* 2012;11:29.
62. Hulston CJ, Churnside AA, Venables MC. Probiotic supplementation prevents high-fat, overfeeding-induced insulin resistance in human subjects. *Br J Nutr.* 2015;113(4):596-602.
63. Kasińska MA, Drzewoski J. Effectiveness of probiotics in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(11):803-813.

64. Кашух Е.А., Ивашкин В.Т. Пробиотики, метаболизм и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26:1:8-14.
65. Hata Y, Yamamoto M, Ohni M, et al. A placebo-controlled study of the effect of sour milk on blood pressure in hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr*. 1996;64(5):767-771.
66. Lye HS, Kuan CY, Ewe JA, et al. The improvement of hypertension by probiotics: effects on cholesterol, diabetes, renin, and phytoestrogens. *Int J Mol Sci*. 2009;10(9):3755-3775.
67. Yamamoto N, Takano T. Antihypertensive peptides derived from milk proteins. *Nahrung*. 1999;43(3):159-164.
68. Ong L, Shah NP. Influence of probiotic Lactobacillus acidophilus and L. helveticus on proteolysis, organic acid profiles, and ACE-inhibitory activity of cheddar cheeses ripened at 4, 8, and 12 degrees C. *J Food Sci*. 2008;73(3):111-120.
69. Fung WY, Woo YP, Liong MT. Optimization of growth of Lactobacillus acidophilus FTCC 0291 and evaluation of growth characteristics in soy whey medium: a response surface methodology approach. *J Agric Food Chem*. 2008;56(17):7910-7918.
70. Aihara K, Kajimoto O, Hirata H, et al. Effect of powdered fermented milk with Lactobacillus helveticus on subjects with high-normal blood pressure or mild hypertension. *J Am Coll Nutr*. 2005;24(4):257-265.
71. Gómez-Guzmán M, Toral M, Romero M, et al. Antihypertensive effects of probiotics Lactobacillus strains in spontaneously hypertensive rats. *Mol Nutr Food Res*. 2015;59(11):2326-2336.
72. Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2014;64(4):897-903.
73. Mahboobi S, Iraj B, Maghsoudi Z, et al. The effects of probiotic supplementation on markers of blood lipids, and blood pressure in patients with prediabetes: a randomized clinical trial. *Int J Prev Med*. 2014;5(10):1239-1246.
74. Марцинкевич Е.В., Солтанов В.В., Студеникина Т.М., Мельников И.А. Влияние предварительного приема пробиотиков на морфофункциональный статус сердца в условиях хронической сердечной недостаточности. *Доклады Национальной академии наук Беларуси*. 2015;59:1:106-111.
75. Yan F, Cao H, Cover TL, et al. Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth. *Gastroenterology*. 2007;132:562-575.
76. Zhao B, Sun G, Feng G, et al. Carboxy terminus of heat shock protein (HSP) 70-interacting protein (CHIP) inhibits HSP70 in the heart. *J Physiol Biochem*. 2012;68:485-491.
77. Lam V, Su J, Koprowski S, et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *FASEB J*. 2012;26:1727-1735.
78. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2014 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:28-292.
79. Gan XT, Ettinger G, Huang CX, et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure following myocardial infarction in the rat. *Circ Heart Fail*. 2014;7:491-499.

Глава 8

Попова Е.Н. ,Орлова А.С., Пономарев А.Б., Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н., Касихина Е.И, Корниенко Е.А. , Осипенко М.Ф., Павленко В.В. , Полуэктова Е.А., Шевяков М.А., Шифрин О.С.

Перспективы и возможности применения пробиотической терапии в профилактике и лечении системных аллергических и аутоиммунных заболеваний

1. Аутоиммунные заболевания

1.1. Введение

В последние годы во многих экспериментальных и клинических исследованиях изучалось применение пробиотиков для профилактики или лечения различных заболеваний, в том числе аллергических и аутоиммунных. Польза пробиотиков при аллергических заболеваниях была доказана у некоторых пациентов с атопическим дерматитом и аллергическим ринитом (незначительное количество от общего числа) [1]. Согласно гигиенической гипотезе аллергических заболеваний, повышение частоты аутоиммунных заболеваний (АЗ) и аллергических болезней, отмеченное в развитых странах, связано с изменением микрофлоры кишечника вследствие улучшения гигиены (снижение разнообразия микроорганизмов, приводящее к нарушению барьерной функции слизистой оболочки кишечника и изменению его иммунологической реактивности) [2]. Возможно, что регуляция микрофлоры кишечника при помощи пробиотиков повлияет на иммунные процессы в слизистой оболочке и во всем организме, а также на частоту АЗ.

1.2. Могут ли пробиотики предотвращать и лечить какие-либо типы АЗ?

Гигиеническая гипотеза, она же «гипотеза старых друзей», предполагает, что уменьшение частоты инфекций в развитых и развивающихся странах — это основная причина более высокой распространенности аллергических заболеваний [3]. Согласно обновленной версии этой гипотезы, чем меньше организм встречается с различными антигенами из содержимого кишечника и внешней среды, в том числе с бактериями, тем выше частота АЗ в детском возрасте [3—5]. В пользу этой гипотезы свидетельствуют данные о том, что для правильного развития иммунной систе-

мы важен контакт младенцев с микроорганизмами из окружающей среды. Эта же теория может объяснить факт, что у животных введение микробов или их компонентов ингибирует развитие АЗ, например сахарного диабета 1-го типа (СД1) [2, 5—7]. У мышей линии NOD (мыши без ожирения, предрасположенные к развитию диабета) активная инфекция, вызванная микобактериями, и стимуляция бактериальными антигенами также предотвращали развитие СД1 [8]. Накопленные данные указывают на возможность применения живых непатогенных микроорганизмов (например, пробиотиков) или их компонентов для управления работой или «переобучения» иммунной системы.

Некоторое время назад была признана роль микроорганизмов в этиологии АЗ, включая СД1. Как показали недавние исследования, взаимодействие с некоторыми микроорганизмами в раннем возрасте позволяет предотвратить развитие или прогрессирование диабета у животных с генетической предрасположенностью к этому заболеванию [9, 10]. Более ранние исследования продемонстрировали, что у мышей линии NOD хронические вирусные инфекции были связаны с более низкой частотой диабета. Вероятно, микроорганизмы изменяют иммунологический статус или антигенный репертуар иммунной системы организма, предрасположенного к СД1, и снижают риск аутоиммунного ответа [9]. Иммунизация некоторыми микроорганизмами в раннем возрасте может быть новым важным направлением иммунотерапии СД1 [10, 11]. У мышей линии NOD было обнаружено, что пробиотики и бактериальные экстракты предотвращали развитие диабета. Похожим образом некоторые непатогенные бактерии обладали защитным действием на моделях АЗ у мышей. Предполагается, что пробиотики взаимодействуют с дендритными клетками во время представления антигена в начальных стадиях приобретенного иммунного ответа. Этот иммунный ответ вызывает воспаление, которое проявляется как симптомы АЗ. C. Schiffer и соавт. изучали эффекты *L. casei* у мышей на модели артрита, вызванного IgG, т.е. на модели аутоиммунного воспаления, в котором отсутствует индуктивная фаза иммунного ответа, и обнаружили, что *L. casei* предотвращали развитие артрита. Эти результаты указывают, что пробиотики влияют на эффекторную фазу приобретенного иммунного ответа при АЗ. Следовательно, они могут предотвращать воспаление у пациентов, у которых уже образовались аутоиммунные антитела [12].

Аналогичным образом растет количество данных о том, что изменение микрофлоры кишечника вносит вклад в развитие иммунных нарушений, но убедительные доказательства накоплены только для воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [13]. Роль пробиотиков при ВЗК более сложная, поскольку, помимо влияния на прогрессирование заболевания, в соответствии с гигиенической гипотезой пробиотики, вероятно,

обладают дополнительным местным противовоспалительным действием, которое само по себе может объяснить уменьшение симптомов заболевания [14—16]. После проведения нескольких исследований без контрольной группы в небольшом контролируемом исследовании в группе из 14 детей с впервые выявленным язвенным колитом (ЯК) при применении пробиотиков была зарегистрирована статистически значимо более высокая частота ремиссий и более низкая частота рецидивов по сравнению с контрольной группой [17, 18].

1.3. Предполагаемые механизмы действия пробиотиков при профилактике и лечении АЗ

Ниже обсуждаются некоторые механизмы действия пробиотиков при аутоиммунных заболеваниях, предложенные в литературе.

1.3.1. Контроль иммунного ответа через регуляторные Т-лимфоциты, выделяющие TGF-β

Регуляторные Т-клетки CD4+/CD25+ играют ведущую роль в поддержании толерантности иммунной системы. Их роль в предотвращении аутоиммунных расстройств показана на моделях у животных; кроме того, у пациентов с различными АЗ, в том числе рассеянным склерозом, наблюдались признаки нарушения работы регуляторных Т-клеток [18]. Недавние исследования доказали, что эффекты пробиотиков могут включать активацию дифференцировки Т-регуляторных лимфоцитов, выделяющих TGF-β и зависимых от IL-10 [20, 21]. Параллельно с подавлением иммунного ответа к специфичному антигену, в данном случае к инфекционному агенту, регуляторные Т-клетки могут подавлять другие иммунные ответы. Эти клетки могут подавлять иммунный ответ не только к антигену, к которому они специфичны (в данном случае, к инфекционному агенту), но и к другим антигенам (феномен неспецифичной супрессии).

1.3.2. Развитие толерогенных дендритных клеток (ДК)

Было показано, что *Lactobacillus reuteri/casei* через рецепторы DC-SIGN (специфичные для дендритных клеток неинтегриновые рецепторы, связывающие межклеточные молекулы адгезии 3), которые представляют собой лектиновые молекулы типа С, активируют дендритные клетки, развившиеся из моноцитов; в свою очередь эти дендритные клетки способствуют развитию регуляторных Т-клеток [22]. Клетки T-reg выделяют IL-10 и могут неспецифически ингибировать пролиферацию других Т-клеток. В этом исследовании было предположено, что положительные свойства некоторых пробиотических бактерий в лечении воспали-

тельных заболеваний, в том числе АЗ, объясняются их взаимодействием с рецепторами DC-SIGN.

1.3.3. Уменьшение активности провоспалительных цитокинов через клетки Th17

Было показано, что Т-хелперы 17 (Th17-клетки) участвуют в патогенезе некоторых АЗ, например экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита и ревматоидного артрита. Способностью пробиотиков подавлять активность этой недавно открытой группы лимфоцитов можно объяснить эффекты, отмеченные на различных экспериментальных моделях воспаления, например при колите. В частности, *L. casei* подавляли активность артрита в экспериментальной модели за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов, выделяемых Th17-клетками [23]. Похожим образом *L. casei* штамма Shirota улучшали течение экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита через активацию IL-17 в периферической иммунной системе, которая в данном случае не ухудшала течение АЗ [24].

1.3.4. Стимуляция Th1-клеток

Хотя в нескольких исследованиях не было продемонстрировано значимого влияния пробиотиков на активность лимфоцитов Th1/Th2, некоторые штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* изменяют продукцию цитокинов и могут поддерживать толерантность иммунной системы. Возможно, влияние пробиотиков на активность цитокинов зависит от штамма и места приложения действия, а также от использованной экспериментальной модели. Например, *L. reuteri* активировали провоспалительные цитокины и цитокины Th1-клеток, а *B. bifidum/infantis* и *L. lactis* снижали уровень цитокинов Th-2 и значительно активировали продукцию IL-10, что в свою очередь приводило к уменьшению выраженности симптоматики, что свидетельствует о противоспалительном действии пробиотиков [25].

1.4. Действие пробиотиков на эпителий кишечника и усиление иммунной защиты организма-хозяина против инфекций

Пробиотики конкурируют с патогенными бактериями и элиминируют их, выделяя противомикробные вещества, увеличивают продукцию антител и активность макрофагов, а также участвуют в пищеварении организма хозяина, синтезируя некоторые витамины и разрушая непереваренные молекулы. Эти свойства говорят в пользу симбиоза между человеком и пробиотиками [5—8]. У человека и животных было показано, что пробиотики способствуют профилактике и лечению кишечных инфек-

ций, а также уменьшают воспаление слизистой оболочки. Отдельно описана способность пробиотических микроорганизмов влиять на секрецию цитокинов: под действием пробиотиков вместо провоспалительного набора цитокинов ткани начинают выделять противовоспалительные цитокины. Показано, что у некоторых детей с атопическими заболеваниями пробиотики повышали активность цитокинов Th1 и ингибировали цитокины Th2 и IgE, вызванные аллергеном [25]. Эти эффекты, вероятно, обусловлены тем, что пробиотики прикрепляются к слизистой оболочке, мешая проникновению других патогенных бактерий, выделяют вещества, поддерживающие целостность слизистого барьера, и изменяют активность клеток иммунной системы [26].

Противовоспалительное действие пробиотиков, показанное у животных, связывают с повышенной продукцией IL-10 клетками иммунной системы в *laminapropria*, пейеровых бляшках и селезенке [27]. Помимо того, было продемонстрировано снижение секреции провоспалительных цитокинов, IFN-γ, TNF-α и IL-12 [26].

1.5. Пробиотики в клинических исследованиях ревматоидного артрита

В пилотном двойном слепом клиническом исследовании оценивалось влияние *LGG* на симптомы ревматоидного артрита (РА) в отдаленном периоде. Двадцать один пациент с РА был рандомизирован в группы, получавшие две капсулы *LGG* или плацебо 2 раза в сутки в течение 12 мес. Активность заболевания снизилась у 71% пациентов в группе пробиотиков и 30% пациентов в группе плацебо. Хотя клинические и биохимические параметры статистически значимо не различались между группами, в группе *LGG* у большего количества пациентов отмечалось улучшение самочувствия [28]. В предварительном исследовании проводилась оценка влияния перорального приема *LGG* на метаболизм сульфасалазина у пациентов с РА. Хотя статистически значимые различия по активности РА снова отсутствовали, в группе *LGG* больше пациентов отметили субъективное улучшение самочувствия [29]. Еще в одном пилотном исследовании у пациентов с РА, принимавших *B. coagulans*, статистически значимо уменьшилась боль, улучшилась оценка пациентом своего заболевания и степени инвалидизации и снизилась концентрация СРБ. *Bacillus coagulans* — это грамположительные спорообразующие аэробные или микроаэрофильные палочковидные бактерии, синтезирующие молочную кислоту. Они выделяют противовоспалительные молекулы или косвенно способствуют эрадикации микроорганизмов, вызывающих воспалительный иммунный ответ в кишечнике [30]. Изменение микрофлоры кала у пациентов, в течение 1 года придерживавшихся диеты из «живой пищи», сопровождалось снижением активности РА. «Живая пища» — это веганская

сыроедческая диета, которая не содержит продукты животного происхождения, рафинированные вещества и добавленную соль. В рандомизированном исследовании оценивалось влияние этой диеты, содержащей много лактобактерий, на активность РА по сравнению с контрольной группой. Исследуемая группа отметила субъективное уменьшение симптомов РА. При возвращении к обычному питанию симптомы артрита усилились. Половина пациентов во время этой диеты испытывали нежелательные эффекты (тошнота, диарея) и преждевременно прекратили исследование. Тем не менее при приеме напитков, обогащенных лактобактериями или хлорофиллом, и употреблении большого количества пищевых волокон уменьшились активность заболевания и потребность в терапии метотрексатом, стероидами и препаратами золота [31]. Еще в одном рандомизированном контролируемом исследовании 63 пациента с активным спондилоартритом (энтеропатические периферические артропатии) были рандомизированы в группы, перорально получавшие пробиотик (n=32) или плацебо (n=31) в течение 12 нед. Группы статистически значимо не отличались ни по одному из основных показателей (боль, подвижность позвоночника, общая оценка заболевания пациентом, количество пораженных периферических суставов и энтезисов, скованность, уровень С-реактивного белка и слабость) [32].

1.6. Эффекты пробиотиков в клинических исследованиях СД1

При иммунозависимом сахарном диабете 1-го типа под влиянием Т-клеток в островках Лангерганса разрушаются β-клетки, выделяющие инсулин. Это происходит вследствие нарушения баланса между защитными механизмами и факторами, способствующими заболеванию. Конкретные механизмы разрушения β-клеток пока неизвестны [33]. В пилотном исследовании PRODIA (пробиотики для предотвращения аутоиммунной реакции к β-клеткам поджелудочной железы у детей с генетическим риском СД1) участвовали 200 пациентов с генетически обусловленным риском СД1. Это исследование проводилось, чтобы оценить, насколько безопасно и практически осуществимо применение пробиотиков в течение первых 6 мес жизни, а также определить, может ли оно предотвратить появление аутоантител, связанных с СД1. Однако распространенность аутоантител у пациентов к возрасту 6, 12 и 24 мес была близка к ожидаемой. При последующем клиническом наблюдении не было выявлено проблем, связанных с безопасностью и проведением исследования [34].

1.7. Эффекты пробиотиков в клинических исследованиях ВЗК

Как показали исследования пробиотиков при лечении неинфекционных воспалительных заболеваний кишечника, четыре штамма *Lactobacil-*

lus (*L. casei, L. plantarum, L. acidophilus, L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*) и один штамм *Streptococcus (Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus)* способствовали сохранению ремиссии и уменьшали частоту рецидивов язвенного колита (ЯК) после операции. В рандомизированных контролируемых исследованиях польза пробиотиков была показана в 12 из 16 исследований при ЯК, но только в 2 исследованиях при болезни Крона (БК). Не было отмечено четких преимуществ какого-либо пробиотика над другими, однако для смеси из нескольких видов пробиотиков, *VSL#3*, показаны хорошие результаты при лечении ЯК и воспаления илеоанального кармана [35]. Исследования пробиотиков, в частности *LGG*, при БК не увенчались успехом, и недавний Кохрановский систематический обзор не рекомендовал использовать пробиотики при этом заболевании из-за отсутствия доказательств [36].

1.7.1. Воспаление илеоанального кармана

Наиболее убедительные доказательства пользы пробиотиков при ВЗК получены в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании *VSL#3* (смесь четырех видов лактобактерий, трех видов бифидобактерий и *S. thermophilus*) у пациентов с воспалением илеоанального кармана. У 40 пациентов с хроническим рецидивирующим воспалением кармана подвздошной кишки оценивалась эффективность поддерживающей терапии *VSL#3* после ремиссии, достигнутой благодаря антибиотикам. Через 4 мес в исследуемой группе возникло меньше рецидивов заболевания, чем в контрольной группе. Более того, через 3 мес после прекращения приема *VSL#3* у всех пациентов заболевание рецидивировало. Позднее эти же исследователи оценили роль *VSL#3* в первичной профилактике воспаления илеоанального кармана после оперативного вмешательства у 40 пациентов. В группе *VSL#3* отмечено снижение частоты воспаления по сравнению с группой плацебо [35]. Наконец, еще в одном исследовании была подтверждена эффективность *VSL#3* в качестве поддерживающей терапии у пациентов с рецидивирующим или хроническим воспалением илеоанального кармана [37]. Напротив, B. Shen и соавт. в исследовании у 31 пациента не выявили значимой пользы *VSL#3* в поддержании ремиссии, достигнутой при антибиотикотерапии [38].

В исследованиях других пробиотиков при лечении воспаления илеоанального кармана получены противоречивые результаты. В одном обсервационном исследовании у пациентов, получавших *LGG* после образования кармана, частота воспаления была ниже ранее полученных данных контрольной группы [39]. J. Kuisma и соавт. к концу 3 мес исследования не выявили различий по средним показателям воспаления между группами, получавшими *LGG* и плацебо [40]. Наконец, у 51 пациента с воспале-

нием илеоанального кармана после оперативного вмешательства по поводу ЯК употребление ферментированного молока, содержащего *Lactobacilli* и *Bifidobacteria*, сопровождалось снижением активности заболевания, оцененной по эндоскопическим и клиническим признакам, и увеличением количества видов пробиотиков в кале [41].

1.7.2. Язвенный колит

Роль пробиотиков в лечении активного ЯК

В исследовании, сравнивающем способность пробиотика *E. coli Nissle 1917* и месалазина вызывать ремиссию ЯК, время до ремиссии было одинаковым в обеих группах, что свидетельствует об одинаковой эффективности терапии. Похожим образом в нескольких контролируемых исследованиях было показано, что *E. coli Nissle 1917* обладает такой же эффективностью, что и стандартная терапия месалазином, но меньшим количеством побочных эффектов [42]. При левостороннем ЯК была подтверждена эффективность *E. coli Nissle 1917* после введения непосредственно в прямую кишку в виде клизмы [43].

В открытом исследовании у пациентов с активным ЯК, устойчивым к обычному лечению, *VSL#3* добавили к стандартной терапии. После приема *VSL#3* в течение 6 нед в дополнение к обычной терапии у 77% пациентов возникла ремиссия или был отмечен выраженный ответ на лечение, оценивавшийся по индексу активности заболевания [35]. Есть опыт лечения активного ЯК ферментированным молоком, содержащим *B. breve* штамма *Yakult*, *B. bifidum* штамма *Yakult* и одного из штаммов *L. acidophillus* [44]. Недавнее клиническое исследование показало, что прием молока, содержащего бифидобактерии, в течение 12 нед статистически значимо снижал индекс клинической активности, а также улучшал эндоскопическую и гистологическую оценку заболевания по сравнению с плацебо [45].

Пробиотики в качестве поддерживающей терапии ЯК

Терапия *VSL#3* для поддержания ремиссии при ЯК к концу исследования была эффективна только у 4 из 20 пациентов [46]. В нескольких исследованиях, оценивающих применение лактобактерий или бифидобактерий в качестве поддерживающей терапии ЯК, получены противоречивые результаты. H. Ishikawa и соавт. обнаружили уменьшение количества обострений болезни по сравнению с плацебо в группе пациентов из Японии, получавших ферментированное молоко с *B. breve, B. bifidum* и *L. acidophilus*. Однако отмеченное клиническое улучшение не сопровож-

далось увеличением частоты ремиссии без потребности в стероидах или уменьшением активности заболевания по данным эндоскопии [45, 47]. Еще в одном открытом исследовании было показано, что *LGG* в монотерапии или комбинации с месалазином так же эффективно поддерживает ремиссию ЯК, как и терапия только месалазином [48].

1.7.3. Болезнь Крона

Роль пробиотиков в лечении активной болезни Крона

E. coli Nissle 1917 и *LGG* оценивались у пациентов с активным ЯК в двух ранее проведенных исследованиях, но ни в одном из них эффективность не была убедительно показана, в том числе из-за малого количества пациентов [49]. В недавнем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 11 пациентов были рандомизированы в группы, получавшие *LGG* или плацебо. Частота возникновения ремиссии через 6 мес не отличалась между группами [50].

Пробиотики для поддержания ремиссии при БК

Эффективность пробиотиков в качестве поддерживающей терапии при БК убедительно не доказана [16]. Положительные результаты наблюдались лишь в нескольких исследованиях. В исследовании, сравнивающем комбинацию *S. boulardii* + антибиотик + месалазин с монотерапией месалазином, среди пациентов с ремиссией БК после медикаментозного лечения частота рецидивов была ниже в группе комбинированной терапии [52]. В недавнем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 11 пациентов с активной БК были рандомизированы в группы *LGG* или плацебо. Частота стойкой ремиссии через 6 мес не различалась между группами [50]. Еще в одном рандомизированном двойном слепом исследовании у 75 детей сравнили *LGG* и плацебо в дополнение к стандартной поддерживающей терапии. В этом исследовании не удалось обнаружить преимущества *LGG* по сравнению с плацебо при поддержании ремиссии, достигнутой с помощью медикаментозной терапии [53].

Роль пробиотиков в поддержании ремиссии, достигнутой хирургическим путем, оценивалась в нескольких клинических исследованиях. Три исследования с использованием *LGG* не показали эффективность этого пробиотика в поддержании ремиссии после хирургического лечения [54]. Еще в одном клиническом исследовании после хирургической резекции терапия *LGG* не предотвращала ранние рецидивы, выявленные с помощью эндоскопии, по сравнению с плацебо. Одно исследование показало умеренное, но статистически не значимое уменьшение частоты рециди-

вов при применении *L. johnsonii LA1* после хирургической резекции пораженного участка толстой кишки [55]. Однако в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях не удалось показать, что *L. johnsonii LA1* предотвращает рецидивы БК после ремиссии, достигнутой с помощью операции [56]. Позднее M. Campieri и соавт. в рандомизированном исследовании у 40 пациентов, получавших терапию рифаксимином длительностью 3 мес, а затем *VSL#3* в течение 9 мес или месалазин в течение 12 мес, показали, что *VSL#3* предотвращает послеоперационные рецидивы [57].

1.7.4. Целиакия

Единственная эффективная терапия целиакии — это строгая пожизненная безглютеновая диета. В противном случае глиадин пшеницы вызывает поражение слизистой оболочки тонкой кишки, что приводит к выраженным симптомам со стороны кишечника. Безглютеновые продукты питания доступны не всем пациентам и, как правило, дороже обычных продуктов, содержащих глютен. Следовательно, существует острая необходимость в разработке безопасной и эффективной альтернативной терапии целиакии, появлении высококачественных безглютеновых продуктов и оценке потенциала старых методик хлебопечения, использующих для закваски теста длительную ферментацию некоторыми молочнокислыми бактериями. Необходимо разработать новые биотехнологии закваски теста с использованием пробиотиков, которые могут снизить риск контаминации безглютеновых продуктов глютеном.

Например, у 48 штаммов лактобактерий из заквасочных культур оценивалась протеолитическая активность и скорость закисления среды в глютенсодержащей муке. По результатам скрининга были выбраны две заквасочные культуры, состоящие из *L. sanfranciscensis* и *plantarum*, которые далее использовали для производства безглютенового хлеба [58]. Кроме того, было обнаружено, что протеолитическая активность пробиотика *VSL#3* играет важную роль при приготовлении пищи, поскольку при этом образуются частично переваренные и безопасные для пациентов глиадины, которые улучшают вкус безглютеновых продуктов [59]. Также в культуре клеток кишечника было обнаружено, что *B. lactis* ингибирует токсические эффекты глиадина [38].

1.8. Безопасность

Пробиотики в виде компонентов пищи или пищевых добавок используются в приготовлении пищи в течение многих лет, их безопасность и отсутствие влияния на метаболизм давно известны. В настоящее время в Азии, Европе и США применяются смеси для искусственного вскармлива-

ния, содержащие *Lactobacillus, Bifidobacterium* и *S. thermophiles*. В многочисленных исследованиях, проведенных как у доношенных, так и недоношенных младенцев, в течение краткосрочного периода наблюдения серьезные нежелательные явления не регистрировались. Отдаленные эффекты оценивались редко, и пока остается нерешенным вопрос, можно ли при рождении определить, у каких младенцев риск нежелательных явлений повышен. К возможным нежелательным эффектам пробиотиков относятся системные инфекции, изменения метаболизма и перенос генов [61].

2. Аллергические заболевания

Хотя точная этиология аллергических заболеваний неизвестна, конкретные механизмы, благодаря которым взаимодействие человека с микроорганизмами влияет на развитие и степень выраженности аллергических заболеваний, изучены лучше. Гигиеническая гипотеза аллергических заболеваний предполагает, что одной из причин развития аллергии и связанных с ней заболеваний является недостаточное или искаженное взаимодействие с микроорганизмами из окружающей среды [62—64]. Как описано выше, для аллергических заболеваний характерно смещение баланса цитокинов Th1/Th2 в сторону активации цитокинов Th2, выделение интерлейкина-4 (IL-4), IL-5 и IL-13, а также продукция IgE [65, 66]. Прием пробиотиков, благодаря изменению микрофлоры, регулирует секрецию цитокинов и работу иммунной системы в кишечнике, а также, вероятно, влияет на Toll-подобные рецепторы и белки энтероцитов, распознающие протеогликаны, что в конечном итоге приводит к активации дендритных клеток и иммунного ответа Th1. Цитокины Th1, активирующиеся при этом, подавляют иммунный ответ, зависимый от Th2 [67]. Пробиотики могут влиять на развитие аллергических заболеваний за счет повышения уровня IgA в слизистой оболочке и стимуляции аллерген-специфичного ответа B- и T-клеток [68]. Недавние исследования указывают, что взаимодействие между бактериями и организмом-хозяином способствует распространению регуляторных T-клеток и стимулирует выделение цитокинов, модулирующих работу иммунной системы, например IL-10 и трансформирующего фактора роста-бета. Взаимодействие между бактериями и организмом-хозяином состоит из множества факторов и включает работу многих генов, Toll-подобных рецепторов, сигнальных молекул, повышенную секрецию IgA в кишечнике, а также механизмы, с помощью которых пробиотики влияют на врожденный и приобретенный иммунный ответ и течение заболеваний [69—72].

Чаще всего в качестве пробиотиков используются лактобактерии, в том числе *Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus bulgaricus, Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum* и *Lactobacillus rhamnosus*. Бактерии рода *Lacto-*

bacillus обладают рядом важных свойств, например плотно прикрепляются к клеткам кишечного эпителия, за счет этого снижают или предотвращают колонизацию патогенов, конкурируют с другими бактериями в кишечнике и выделяют метаболиты, которые убивают патогенные и непатогенные бактерии или ингибируют их рост [73]. Некоторые препараты пробиотиков, имеющиеся на рынке, содержат и другие виды бактерий, такие как *Bacillus*, *Bifidobacterium* spp. и *Propionibacterium* spp. [74]. Было описано применение *L. casei* штамма Shirota с целью стимуляции иммунного ответа и профилактики инфекций, вызванных энтеробактериями [75]; похожим образом для предотвращения ротавирусной инфекции перорально применялись *Lactobacillus GG* [76]. Перед использованием пробиотиков у госпитализированных пациентов необходимо тщательно оценить соотношение риска и пользы. Кроме того, для безопасности пациентов большое значение имеет правильное обращение с препаратом пробиотиков [77].

2.1. Роль пробиотиков при аллергических заболеваниях

2.1.1. Пробиотики при атопическом дерматите

Многочисленные исследования у животных и *in vitro*, а также несколько клинических исследований указывают на положительное действие пробиотиков при аллергических заболеваниях [78]. В нескольких рандомизированных исследованиях показано, что при применении *Lactobacillus GG* у беременных женщин, имеющих выраженную наследственную предрасположенность к экземе, аллергическому риниту или астме, и их младенцев в течение первых 6 мес жизни частота развития атопического дерматита у детей через 2, 4 и 7 лет снизилась на 50, 44 и 36% соответственно по сравнению с плацебо [79, 80]. Однако, как показал обзор публикаций в базах данных PubMed и Cochrane, проведенный J. Lee и соавт. и включавший 21 исследование пробиотиков для профилактики и лечения атопического дерматита у детей, пробиотики более эффективны при профилактике, а не при лечении этого заболевания [81]. Предполагается, что пробиотики влияют на развитие толерантности иммунной системы в течение 1-го года жизни, чем объясняется их польза у детей с атопическим дерматитом [82]. Тем не менее Комитет по питанию Европейского общества гастроэнтерологии, гепатологии и питания в педиатрии считает, что имеющихся данных недостаточно, чтобы подтвердить безопасность пробиотиков у здоровых новорожденных и младенцев с незрелыми защитными системами организма, младенцев со сниженным иммунитетом, недоношенных детей и детей с врожденными пороками сердца [83].

2.1.2. Пробиотики при астме

Эффективность пробиотиков в лечении и профилактике астмы изучалась в небольшом количестве исследований [69]. В одном исследовании, оценивавшем влияние ферментированного молока, содержащего *L. casei*, на количество эпизодов астмы и аллергического ринита у детей, не было найдено статистически значимых различий между исследуемой и контрольной группами. Однако в группе пробиотиков было ниже количество эпизодов аллергического ринита, поэтому авторы сделали вывод о возможной пользе *L. casei* у детей с аллергическим ринитом, но не с астмой [65, 84]. Ни в одном исследовании первичной профилактики не удалось показать влияние пробиотиков на развитие астмы у человека [85].

2.1.3. Пробиотики при аллергическом рините

Сообщения об эффективности пробиотиков в лечении аллергического ринита противоречивы. M. Giovannini и соавт. обнаружили, что у 63 детей дошкольного возраста с аллергическим ринитом *L. casei* уменьшили количество эпизодов ринита [84]. Однако в другом исследовании у пациентов с аллергией на пыльцу березы и пищевой аллергией на яблоки прием *Lactobacillus GG* в сезон цветения березы не снизил выраженность симптомов и не уменьшил сенситизацию к пыльце и яблокам [86]. Систематический обзор проведенных исследований и анализ публикаций из базы данных PubMed указывают, что прием пробиотиков улучшает качество жизни у пациентов с аллергическим ринитом, однако значимые изменения иммунологических показателей и параметров анализа крови в группе пробиотиков обнаружены не были. Эти данные указывают на возможную пользу пробиотиков при аллергическом рините, однако пока недостаточно оснований для включения этих препаратов в клинические рекомендации [87, 88].

2.2. Пробиотики при пищевой аллергии

Недавние исследования позволили предположить, что пробиотики могут быть полезны в лечении пищевой аллергии, поскольку поддерживают целостность эпителиального барьера кишечника, подавляют воспалительные процессы, активируют секрецию IgA в кишечнике и развитие толерантности иммунной системы [89—91]. Однако J. Hol и соавт. не обнаружили появления толерантности после приема *L. casei CRL431* и *B. lactis Bb-12* в течение 12 мес у детей с аллергией к коровьему молоку [92]. Еще в одном исследовании у детей с аллергией на яйца, арахис или коровье молоко, получавших смесь пробиотиков (преимущественно виды *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*) в течение 3 мес, было показано, что терапия не влияла на сенситизацию или иммунный ответ, оцененный *ex vivo*.

Следовательно, в настоящее время отсутствуют доказательства, что при аллергии пробиотики способствуют возникновению толерантности [93].

3. Заключение

Суммируя все данные, которые существуют на сегодняшний день, можно с уверенностью сказать, что пробиотики могут быть полезны для профилактики и лечения аутоиммунных заболеваний, атопического дерматита, но, к сожалению, пока проведенные исследования не позволяют прийти к однозначному выводу. По имеющимся данным, роль пробиотиков в терапии астмы отсутствует. В лечении воспаления, вызванного ревматоидным артритом, показана эффективность *B. coagulans,* вызванного воспалением илеонального канала — *LGG* и *VSL#3.* При лечении воспаления, связанного с неспецифическим язвенным колитом, свою эффективность показали *LGG* и *VSL#3,* тогда как при использовании *B. breve* или *B. bifidum*, а также *L. acidophilus* не было выявлено значимых различий по сравнению с группой контроля. Более продолжительную ремиссию при болезни Крона обеспечивают *S. boulardii* и *VSL#3,* тогда как *LGG* и *L. johnsonii* не оказывают данного эффекта. При целиакии с целью снижения активности заболевания используют *VSL#3, B. lactis, L. plantarum, L. sanfranciscensis,* однако все исследования имеют низкий уровень доказательной базы.

Специальный комитет по пищевой аллергии и питанию Всемирной аллергологической организации проанализировал данные о применении пробиотиков для профилактики и лечения аллергии [94]. Противоречивые результаты в исследованиях эффективности пробиотиков при профилактике и лечении аллергии могут быть связаны с большой гетерогенностью используемых штаммов и доз, а также различной длительностью терапии. В лечении атопического дерматита получены многообещающие результаты, но неизвестно, эффективны ли пробиотики при пищевой аллергии и аллергических симптомах со стороны дыхательной системы [95—97]. Большинство публикаций, посвященных пробиотикам, — это обзоры, чаще всего несистематические; метаанализы встречаются редко и имеют низкую доказательную базу. Различие результатов исследований можно объяснить особенностями организма-хозяина, факторами окружающей среды, индивидуальностью микрофлоры пациента, употреблением пребиотиков с пищей и антибиотикотерапией [98]. Необходимы дополнительные исследования, которые помогут лучше понять механизмы действия пробиотиков и уточнить результаты их применения при аллергии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Özdemir Ö. Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. *Clin Exp Immunol.* 2010;160:295-304.
2. Özdemir Ö. Any benefit of probiotics for autoimmune gastrointestinal diseases? *J Pediatr Sci.* 2012;4:160.
3. Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach JF. The «hygiene hypothesis» for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol.* 2010;160:1-9.
4. Canche-Pool EB, Cortez-Gómez R, Flores-Mejía R, et al. Probiotics and autoimmunity: an evolutionary perspective. *Med Hypotheses.* 2008;70:657-660.
5. Vaarala O, Atkinson MA, Neu J. The «Perfect Storm» for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes.* 2008;57:2555-2562.
6. Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005;2:416-422.
7. Matsuzaki T, Takagi A, Ikemura H, Matsuguchi T, Yokokura T. Intestinal microflora: probiotics and autoimmunity. *J Nutr.* 2007;137:3(suppl 2):798-802.
8. Boerner BP, Sarvetnick NE. Type 1 diabetes: role of intestinal microbiome in humans and mice. *Ann NY Acad Sci.* 2011;1243:103-118.
9. Akerblom HK, Virtanen SM, Ilonen J, et al. Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetologia.* 2005;48:829-837.
10. Petrovsky N. Immunomodulation with microbial vaccines to prevent type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6:131-138.
11. Bach JF. Protective role of infections and vaccinations on autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 2001;16:347-353.
12. Schiffer C, Lalanne AI, Cassard L, et al. A strain of Lactobacillus casei inhibits the effector phase of immune inflammation. *J Immunol.* 2011;187:2646-2655.
13. Полуэктова Е.А., Сидорина Ю.О., Кучумова С.Ю., Королев А.В., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Обоснование применения и оценка эффективности пробиотиков у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015;25:2:58-68.
14. Барышникова Н.В., Орлова Н.А., Белоусова Л.Н. Место пробиотиков в комплексной терапии воспалительных заболеваний кишечника. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2014;1:33-37.
15. Корниенко Е.А. Значение кишечной микробиоты и пробиотиков при воспалительных заболеваниях кишечника. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2015;1-2:6-9.
16. Осипенко М.Ф., Скалинская М.И., Размерица А.А. Пробиотики и воспалительные заболевания кишечника. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2013;2:28-31.
17. Павленко В.В., Катаганова Г.А., Александрова С.Б., Кораблина Н.В., Павленко А.Ф. Пробиотики и воспалительные заболевания кишечника: оценка эффективности пробиотического комплекса «Бактистатин» в терапии больных язвенным колитом. *Современные проблемы науки и образования.* 2015;5:75.
18. Sgouroudis E, Kornete M, Piccirillo CA. IL-2 production by dendritic cell promotes Foxp3(+) regulatory T-cell expansion in autoimmune-resistant NOD congenic mice. *Autoimmunity.* 2011;44:406-414.
19. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, et al. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:437-443.
20. Schwartz RH. Natural regulatory T cells and self-tolerance. *Nat Immunol.* 2005;6:327-330.
21. Issazadeh-Navikas S, Teimer R, Bockermann R. Influence of dietary components on regulatory T cells. *Mol Med.* 2012;18:95-110.
22. Smits HH, Engering A, van der Kleij D, et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:1260-1267.
23. So JS, Kwon HK, Lee CG, et al. Lactobacillus casei suppresses experimental arthritis by down-regulating T helper 1 effector functions. *Mol Immunol.* 2008;45:2690-2699.

24. Kobayashi T, Suzuki T, Kaji R, et al. Probiotic upregulation of peripheral IL-17 responses does not exacerbate neurological symptoms in experimental autoimmune encephalomyelitis mouse models. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2012;34:423-433.
25. Salminen SJ, Gueimonde M, Isolauri E. Probiotics that modify disease risk. *J Nutr.* 2005;135:1294-1298.
26. Dotan I, Rachmilewitz D. Probiotics in inflammatory bowel disease: possible mechanisms of action. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005;21:426-430.
27. Fedorak RN. Understanding why probiotic therapies can be effective in treating IBD. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(suppl 3):1:111-115.
28. Hatakka K, Martio J, Korpela M, et al. Effects of probiotic therapy on the activity and activation of mild rheumatoid arthritis — a pilot study. *Scand J Rheumatol.* 2003;32:211-215.
29. Lee HJ, Waller RD, Stebbings S, et al. The effects of an orally administered probiotic on sulfasalazine metabolism in individuals with rheumatoid arthritis: a preliminary study. *Int J Rheum Dis.* 2010;13:48-54.
30. Mandel DR, Eichas K, Holmes J. Bacillus coagulans: a viable adjunct therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis according to a randomized, controlled trial. *BMC Comp Altern Med.* 2010;10:1-7.
31. Nenonen MT, Helve TA, Rauma AL, Hanninen OO. Uncooked, lactobacilli-rich, vegan food and rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1998;37:274-281.
32. Garrett SL, Kennedy LG, Calin A. Patients' perceptions of disease modulation by diet in inflammatory (rheumatoid arthritis/ankylosing spondylitis) and degenerative arthropathies. *Br J Rheumatol.* 1993;32(suppl 2):43.
33. Kawasaki E, Abiru N, Eguchi K. Prevention of type 1 diabetes: from the view point of beta cell damage. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;66(suppl 1):27-32.
34. Ljungberg M, Korpela R, Ilonen J, Ludvigsson J, Vaarala O. Probiotics for the prevention of beta cell autoimmunity in children at genetic risk of type 1 diabetes — the PRODIA study. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1079:360-364.
35. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, et al. VSL#3 probioticmixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1539-1546.
36. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD004826. Chichester, West Sussex: John Wiley and Sons Ltd.
37. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut.* 2004;53:108-114.
38. Shen B, Brzezinski A, Fazio VW, et al. Maintenance therapy with a probiotic in antibiotic-dependent pouchitis: experience in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:721-728.
39. Gosselink MP, Schouten WR, van Lieshout LM, Hop WC, Laman JD, Ruseler-van Embden JG. Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain Lactobacillus rhamnosus GG. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:876-884.
40. Kuisma J, Mentula S, Jarvinen H, Kahri A, Saxelin M, Farkkila M. Effect of Lactobacillus rhamnosus GG on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:509-515.
41. Laake KO, Bjorneklett A, Aamodt G, et al. Outcome of four weeks' intervention with probiotics on symptoms and endoscopic appearance after surgical reconstruction with a J-configurated ileal-pouch-anal-anastomosis in ulcerative colitis. *Scan J Gastroenterol.* 2005;40:43-51.
42. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, et al. Non-pathogenic Escherichia coli versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet.* 1999;354:635-639.
43. Matthes H, Krummenerl T, Giensch M, Wolff C, Schulze J. Treatment of mild to moderate acute attacks of distal ulcerative colitis with rectally-administered E. coli Nissle 1917: Dose-dependent efficacy. *Gastroenterology.* 2006;130(suppl 2):A119.
44. Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteriafermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:1133-1141.
45. Ishikawa H, Akedo I, Umesaki Y, Tanaka R, Imaoka A, Otani T. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr.* 2003;22:56-63.
46. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, et al. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:1103-1108.

47. Денисов Н.Л., Светов К.В. Влияние пробиотиков на состояние первой линии иммунной защиты слизистой оболочки кишечника при синдроме раздраженного кишечника и язвенном колите. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2011;4:31-36.
48. Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, et al. Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:1567-1574.
49. Malchow HA. Crohn's disease and Escherichia coli. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol.* 1997;25:653-658.
50. Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, et al. Lactobacillus GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol.* 2004;4:5.
51. Корниенко Е.А. Микробиота кишечника и возможности пробиотической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника. *Фарматека.* 2015;2(295):39-43.
52. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. Saccharomyces boulardii in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 2000;45:1462-1464.
53. Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, et al. A randomized, double-blind trial of Lactobacillus GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:833-839.
54. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with Lactobacillus GG. *Gut.* 2002;51:405-409.
55. Van Gossum A, Dewit O, Louis E, et al. Multicenter randomized- controlled clinical trial of probiotics (Lactobacillus johnsonii, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:135-142.
56. Marteau P, Lemann M, Seksik P, et al. Ineffectiveness of Lactobacillus johnsonii LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut.* 2006;55:842-847.
57. Campieri M, Rizzello F, Venturi A, et al. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post-operative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled study vs mesalamine. *Gastroenterology.* 2000;118:G4179.
58. Di Cagno R, Rizzello CG, De Angelis M, et al. Use of selected sourdough strains of Lactobacillus for removing gluten and enhancing the nutritional properties of gluten-free bread. *J Food Prot.* 2008;71:1491-1495.
59. De Angelis M, Rizzello CG, Fasano A, et al. VSL#3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for Celiac Sprue. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1762:80-93.
60. Lindfors K, Blomqvist T, Juuti-Uusitalo K, et al. Live probiotic Bifidobacterium lactis bacteria inhibit the toxic effects induced by wheat gliadin in epithelial cell culture. *Clin Exp Immunol.* 2008;152:552-558.
61. Ishibashi N, Yamazaki S. Probiotics and safety. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(suppl):465-470.
62. Noverr MC, Huffnagle GB. The «microflora hypothesis» of allergic diseases. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:1511-1520.
63. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the «hygiene hypothesis». *Thorax.* 2000;55:2-10.
64. Tang RB. Risk factors associated with the development of asthma. *J Chin Med Assoc.* 2005;68:199-201.
65. Michail S. The role of probiotics in allergic diseases. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2009;5:5.
66. Tang RB, Chen SJ. Soluble interleukin 2 receptor and interleukin 4 in sera of asthmatic children before and after a prednisolone course. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86:314-317.
67. Winkler P, Ghadimi D, Schrezenmeir J, Kraehenbuhl JP. Molecular and cellular basis of microflora-host interactions. *J Nutr.* 2007;137(suppl 2):756-772.
68. Toh ZQ, Anzela A, Tang ML, Licciardi PV. Probiotic therapy as a novel approach for allergic disease. *Front Pharmacol.* 2012;3:171.
69. Шевяков М.А. Пробиотики и профилактика аллергии. *Вопросы практической педиатрии.* 2012;7:2:64-68.
70. D'Arienzo R, Maurano F, Lavermicocca P, Ricca E, Rossi M. Modulation of the immune response by probiotic strains in a mouse model of gluten sensitivity. *Cytokine.* 2009;48:254-259.
71. Gourbeyre P, Denery S, Bodinier M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: impact on the gut immune system and allergic reactions. *J Leukoc Biol.* 2011;89:685-695.
72. McLoughlin RM, Mills KH. Influence of gastrointestinal commensal bacteria on the immune responses that mediate allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:1097-1107.

73. De Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2008;111:1-66.
74. Chukeatirote E. Potential use of probiotics Songklanakarin. *J Sci Technol.* 2003;25:275-282.
75. Matsuzaki T. Immunomodulation by treatment with Lactobacillus casei strain Shirota. *Int J Food Microbiol.* 1998;26:41:133-140.
76. Isolauri E, Joensuu J, Suomalainen H, Luomala M, Vesikari T. Improved immunogenicity of oral DxRRV reassortant rotavirus vaccine by Lactobacillus casei GG. *Vaccine.* 1995;13:310-312.
77. Venugopalan V, Shriner K, Wong-Beringer A. Regulatory oversight and safety of probiotic use. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:1661-1665.
78. Касихина Е.И. Пробиотики в профилактике атопического дерматита и пищевой аллергии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2015;60:4:37-42.
79. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease. 4-year follow-up of a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361:1869-1871.
80. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1019-1021.
81. Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:116-121.
82. Barclay L. Benefits of probiotics reviewed. *Am Fam Physician.* 2008;78:1073-1078.
83. Agostoni C, Axelsson I, Braegger C, et al. Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38:365-374.
84. Giovannini M, Agostoni C, Riva E, et al. A randomized prospective double blind controlled trial on effects of long-term consumption of fermented milk containing Lactobacillus casei in pre-school children with allergic asthma and/or rhinitis. *Pediatr Res.* 2007;62:215-220.
85. Vliagoftis H, Kouranos VD, Betsi GI, Falagas ME. Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:570-579.
86. Helin T, Haahtela S, Haahtela T. No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, Lactobacillus rhamnosus (ATCC 53103), on birch-pollen allergy: a placebo-controlled double-blind study. *Allergy.* 2002;57:243-246.
87. Das RR, Singh M, Shafiq N. Probiotics in treatment of allergic rhinitis. *World Allergy Organ J.* 2010;3:239-244.
88. Yang G, Liu ZG, Yang PC. Treatment of allergic rhinitis with probiotics; an alternative approach. *N Am J Med Sci.* 2013;5:465-468.
89. Корниенко Е.А. Пробиотики и пищевая аллергия. *Вопросы практической педиатрии.* 2016;11:4:60-65.
90. del Giudice MM, Leonardi S, Maiello N, Brunese FP. Food allergy and probiotics in childhood. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:22-25.
91. Ismai IH, Licciardi PV, Tang MLK. Probiotic effects in allergic disease. *J Paediatr Child Health.* 2013;49:709-715.
92. Hol J, van Leer EH, Elink-Schuurman BE, et al. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1448-1454.
93. Castellazzi AM, Valsecchi C, Caimmi S, et al. Probiotics and food allergy. *Ital J Pediatr.* 2013;39:47.
94. Fiocchi A, Burks W, Bahna SL, Bielory L, Boyle RJ, Cocco R, et al. Clinical use of probiotics in pediatric allergy (CUPPA): a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Org J.* 2012;5:148-167.
95. Burks AW, Calderon MA, Casale T, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:1288-1296.
96. Flinterman AE, Knol EF, van Ieperen-van Dijk AG, et al. Probiotics have a different immunomodulatory potential in vitro versus ex vivo upon oral administration in children with food allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;143:237-244.
97. Kuitunen M. Probiotics and prebiotics in preventing food allergy and eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13:280-286.
98. Prescott SL, Bjorksten B. Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:255-262.

Глава 9

Попова Е.Н., Орлова А.С., Пономарев А.Б., Безродный С.Л. , Суворов А.Н., Шендеров Б.А

Возможности применения пробиотиков в антивозрастном аспекте

1. Введение

За последние 10-летия благодаря появлению и широкому внедрению в исследовательскую практику новых, в первую очередь молекулярно-генетических методов, представления о кишечном микробиоценозе претерпели существенные изменения. Микроорганизмы кишечника человека представляют собой огромную популяцию, насчитывающую миллионы бактериальных клеток. Так, именно микроорганизмы составляют 90% совокупности клеток макроорганизма и микробов и 75% суммы генетического материала (метагеном). В соответствии с современными представлениями в кишечном микробиоценозе насчитывается 395 филогенетических групп, из которых 244 (62%) — новые, выделенные за последние 10-летия, а по крайней мере, 195 — некультивируемые, т.е. вырастить их существующими сегодня микробиологическими методами невозможно. Последнее обусловливает и значительные трудности в определении их функционального значения как на уровне ЖКТ, так и для организма человека в целом. На сегодня преобладающими в кишечнике микроорганизмами считаются представители филотипов *Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Verrucomicrobia, Actinobacteria, Fusobacteria* [1]. При этом на долю *Firmicutes* и *Bacteroidetes* приходится 70% [2], а разнообразие микробного населения толстой кишки превышает 70 тыс. видов. Основными функциями кишечной микробиоты являются:

— антиинфекционная защита;
— питание толстой кишки;
— всасывание минералов, воды;
— синтез витаминов группы В и К;
— регуляция липидного обмена;
— регуляция азотистого обмена;
— регуляция кишечной моторики;
— иммунные функции.

Здоровье кишечной микрофлоры определяется факторами внутриутробного развития, условиями жизни ребенка в течение первых месяцев жизни, а также многочисленными факторами на протяжении всей жизни человека до глубокой старости [3].

В России, как и во всем мире, число людей старше 60 лет в обществе растет, самые высокие темпы роста численности отмечены для населения в возрасте 80 лет и старше.

Процесс старения в первую очередь существенно отражается на работе органов пищеварения. В результате этих изменений происходит следующее:

— существенно снижается скорость прохождения пищи по пищеводу,

— происходит затруднение с глотанием,

— пища длительное время может задерживаться в желудке непереваренной,

— усиливается отрыжка,

— усиливается газоотделение,

— давление в желудке увеличивается,

— белки, жиры и углеводы перевариваются не полностью, из-за этого возникает хронический дефицит полезных веществ в организме,

— в тканях и органах происходит нарушение обменных процессов,

— снижается иммунитет,

— проявляется хронический авитаминоз,

— происходит расстройство многих жизненно важных функций организма,

— происходит дисбактериоз в кишечнике,

— хронические запоры, которые способствуют постоянному всасыванию токсинов в кровь.

Для нормального функционирования организму требуется более 600 наименований питательных веществ. Сам организм человека может вырабатывать лишь небольшую часть из них, остальные поступают вместе с пищей. Недавно проведенное в Европе исследование показало, что и у здоровых пожилых людей нередко отмечаются нарушения питания, белково-энергетическая недостаточность в сочетании с дефицитом микронутриентов и нарушения микробиоты, а это основная проблема у имеющих заболевания пожилых людей. Так как различные нарушения в питании могут быть причиной развития некоторых заболеваний и способствуют преждевременному старению организма, чрезвычайно актуальной проблемой является рациональное питание лиц пожилого и старческого возраста. От того, насколько правильно оно построено, в значительной мере зависит не только здоровье, но и продолжительность жизни человека [4].

Обсуждая вопросы лечения кишечного дисбиоза, следует отметить, что большое значение имеет адекватное количество пребиотиков и пробиотиков в продуктах питания. В первую очередь речь идет о пищевых волокнах и кисломолочных продуктах. Что касается коррекции уже имеющихся дисбиотических нарушений, то начинать следует с устранения их

причины. Дисбиоз всегда является вторичным нарушением, и поиск значимого в его развитии состояния или заболевания с последующей их коррекцией — задача первостепенной важности у пациентов любого возраста. Особое значение дисбиоз имеет для развития заболеваний, на первый взгляд, не связанных напрямую с состоянием кишечника, таких как ожирение, СД 2-го типа, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, ревматоидный артрит, аутизм, рассеянный склероз.

Нужно отметить, что в связи с нашими ограниченными знаниями о кишечной микрофлоре говорить о целенаправленном воздействии на нее невозможно. В то же время коррекция ее состава и функционального состояния вполне возможна с помощью средств, изменяющих внутреннюю среду в кишке, создающих благоприятные условия для самовосстановления микробиоценоза. С этой целью назначаются пре- и пробиотики в составе лекарственных препаратов [3].

Физиологические изменения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) происходят на уровне функциональных и клеточных процессов и зависят как от внешних факторов, так и от естественного старения всех типов клеток кишечника, т.е. эпителиальной, мышечной, нервной и иммунной систем [5].

Эти физиологические изменения, а также различные заболевания ЖКТ, характерные для пожилого возраста, влияют на состав микробиома и его взаимодействие с организмом хозяина [6]. Например, у пожилых людей часто нарушена целостность зубного ряда и снижена сила жевания, что влияет на рацион питания [7] и может ограничить потребление питательных веществ, необходимых для роста микроорганизмов. Кроме того, с возрастом ухудшается перистальтика кишечника, что удлиняет время прохождения пищи через ЖКТ [8], тем самым изменяя метаболизм питательных веществ и состав микробиома.

Микробиом ЖКТ, развивающийся вместе с организмом хозяина, имеет большое значение для физиологии и здоровья последнего, например для усвоения питательных веществ и защиты его от патогенов [9]. Поэтому возрастные изменения микробиома могут внести свой вклад в развитие болезней и старческой астении [10]. Более подробное изучение микробиома ЖКТ и его связи со старением организма хозяина могло бы внести большой вклад в улучшение здоровья пожилых людей [11].

2. Как изменяется состав микробиома кишечника у пожилых людей

Микробиом младенца имеет простую структуру (и представлен преимущественно бифидобактериями), у взрослых микробиом становится более сложным, но достаточно стабильным во времени и схожим у разных людей [12]. Микробиом ЖКТ меняется при старении. По данным иссле-

дования, проведенного в Ирландии и включавшего 161 пожилого человека, для микробиома кала пожилых людей характерны значительная межиндивидуальная вариабельность состава и относительная стабильность во времени, более высокая доля представителей типа *Bacteroidetes* и меньшая — типа *Firmicutes* по сравнению с более молодыми взрослыми людьми [13]. Исследования нескольких европейских популяций указывают на значительную вариабельность состава микробиома ЖКТ в разных странах, вероятно, вследствие влияния привычной пищи на микробиом [14]. Состав микробиома ЖКТ в пожилом возрасте зависит даже от места проживания человека. У людей, живущих в домах престарелых, в микробиоме чаще встречается тип *Bacteroidetes*, тогда как у пожилых людей, живущих дома, более распространен тип *Firmicutes*. Изменение микробиома, по-видимому, связано с различиями в потреблении пищи, а также с более частыми воспалительными заболеваниями и ухудшением общего состояния здоровья у пожилых людей, живущих в домах престарелых [15]. Помимо описанной ранее высокой межиндивидуальной вариабельности, у пожилых людей отмечается тенденция к снижению биоразнообразия [16]. Группа авторов сравнила состав микробиома у представителей всех возрастных групп, в том числе долгожителей старше 100 лет. Микробиом пожилых людей, как и молодых взрослых людей, состоял преимущественно из типов *Bacteroidetes* и *Firmicutes* (около 95% микробиома), с меньшей частотой встречались типы *Actinobacteria* и *Proteobacteria*. В микробиоме долгожителей основными типами бактерий по-прежнему были *Bacteroidetes* и *Firmicutes* (приблизительно 93% всех бактерий), но изменился состав подгруппы *Firmicutes*: было отмечено снижение вклада кластера *Clostridium* XIVa и изменение состава кластера *Clostridium* IV (микроорганизмы обоих кластеров выделяют жирные кислоты с короткой цепью (ЖККЦ), которые являются основным источником энергии для энтероцитов и участвуют в защите от воспалительных заболеваний кишечника) [17]. Более того, в микробиоме ЖКТ долгожителей была выше доля палочковидных бактерий, факультативных анаэробов и протобактерий, что, возможно, способствует хроническому воспалению [18]. Согласно ряду исследований, уменьшение количества *Bacteroidetes* в микробиоме ЖКТ более тесно связано с некоторыми состояниями, например антибиотикотерапией, госпитализацией и старческой астенией, чем непосредственно с процессами старения [19, 20].

3. Микробиом ЖКТ, воспаление и старение

Недавно была открыта связь старения с феноменом длительного системного воспаления, возникающего в рамках ухудшения работы иммунной системы с возрастом (старение иммунной системы) и патофизиоло-

гического процесса старения (воспаление, связанное со старением) [21, 22]. Накапливаются данные в поддержку гипотезы, что при старении ухудшается способность организма справляться со стрессовыми факторами, что сопровождается постепенной активацией воспаления. Воспаление, связанное со старением, изменяет взаимодействие между иммунной системой кишечника и микробиомом и влияет на состав последнего [23]. Было предположено, что причиной хронической активации иммунной системы могут быть эндогенные молекулярные сигналы от микробиома ЖКТ. В одном исследовании оценивалась связь между составом микробиома ЖКТ и воспалительным статусом у долгожителей старше 100 лет. Повышение уровня интерлейкина (ИЛ)-6 и ИЛ-8 в периферической крови было связано с увеличением доли протеобактерий и уменьшением количества некоторых бактерий, выделяющих бутират. Эти данные подтверждают гипотезу, что возрастные изменения микробиома ЖКТ, с одной стороны, способствуют воспалению, а с другой — сами зависят от системного воспаления [18]. Позднее те же авторы выявили, что для возрастных изменений микробиома ЖКТ характерно уменьшение активности генов, участвующих в метаболизме углеводов и продукции ЖККЦ, тогда как активность протеолиза увеличивается с возрастом. Эти изменения способствуют избыточному росту условных патогенов, поддерживающих или усиливающих воспаление у пожилых людей [24]. Коэволюция макроорганизма и колонизирующих его бактерий привела к формированию многогранных симбиотических взаимоотношений, одной из сторон которых является поддержание комменсалами иммунного гомеостаза хозяина. Раскрытие механизмов, за счет которых индигенные бактерии укрепляют противоинфекционную защиту и передают сигналы иммунной толерантности как в ЖКТ, так и за его пределами, создало фундамент для целенаправленной иммунокоррекции с помощью пробиотических препаратов. Сегодня можно констатировать, что применение пробиотиков, в частности современных пробиотически-мультивитаминных комплексов, — эффективный и безопасный подход к укреплению противоинфекционной защиты [25].

4. Применение пробиотиков в пожилом возрасте

Пробиотики представляют собой пищевые добавки, цель применения которых — поддержать гомеостаз микробной экосистемы кишечника для сохранения здоровья и долголетия организма хозяина [26, 27]. В популяции пожилых пациентов изучалось влияние пробиотиков на различные системы органов и заболевания (например, на иммунную систему, ЖКТ, заболевания нервной, сердечно-сосудистой системы, нарушения метаболизма, злокачественные образования) [12, 28]. Полезные эффекты про-

биотиков зависят от штамма бактерий, поэтому биологические и клинические свойства одного штамма нельзя экстраполировать на остальные микроорганизмы [12].

Исследования последних лет с применением новых технологий геномного анализа демонстрируют взаимосвязь нарушений кишечной микробиоты и патогенеза ожирения, пищевой аллергии, синдрома раздраженного кишечника. Более того, практически у 90% больных сердечно-сосудистыми заболеваниями найдена корреляция изменений в системном воспалительном ответе с избыточным бактериальным ростом в кишечнике и транслокацией метаболитов грамотрицательной флоры [29, 30].

В работе, проведенной у пациентов пожилого возраста (старше 70 лет), участникам дополнительно давали питание, обогащенное *L. paracasei* [28]. Целью работы явилась оценка эффективности дополнительного использования в питании *L. paracasei* в период после вакцинации от пневмококка. Исследователями отмечено, что у пациентов указанного возраста иммунный ответ ослаблен. Пациенты дополнительно к обычной диете получали ЭП — 480 ккал, 31 г белка, 120 МЕ витамина Е, 3,8 мкг витамина В12, 14 мкг фолиевой кислоты, 10^9 КОЕ *L. paracasei*, 6 г фруктоолигосахаридов. Через 4 мес пациенты были вакцинированы против пневмококка. Продукция количества лимфоцитов, натуральных клеток иммунного ответа (интерферон-гамма и интерлейкин-2 (ИЛ-2)) были измерены за 4 мес до вакцинации. Результаты исследования показали, что повышение интерферона-гамма и ИЛ-2 отмечено у группы пациентов, получавших дополнительно питание с использованием *L. paracasei* в 13 и 22% случаев, p=0,01. Был сделан вывод, что дополнительное использование *L. paracasei* улучшает иммунный ответ у пожилых людей. Также отмечено иммуномодулирующее действие кисломолочных продуктов: усиление фагоцитоза, активация пролиферации лимфоцитов, стимуляция выработки интерлейкинов и интерферонов [31].

4.1. Пробиотики и иммунная система

Отдельно оценивалось влияние пробиотиков на иммунную систему с целью предотвратить или ограничить эффекты ее старения [32, 33]. У людей, живущих в домах престарелых, была показана польза некоторых штаммов пробиотических микроорганизмов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, которые снижают общий уровень воспаления и уменьшают длительность простудных заболеваний [34, 35]. Было обнаружено, что *Lactobacillus rhamnosus* HN001 и *Bifidobacterium lactis* HN019 увеличивают активность фагоцитов и естественных киллеров у здоровых пожилых людей [36, 37]. Также изучалась способность пробиотиков увеличивать эффективность

вакцинации от гриппа среди жителей домов престарелых, однако полученные результаты пока противоречивы. Хотя в некоторых исследованиях в популяции домов престарелых отмечено увеличение концентрации IgA и IgG, специфичных к вирусу гриппа, после приема штаммов *Lactobacillus plantarum* CECT в течение 3 мес [38] и уменьшение заболеваемости гриппом после применения *Bifidobacterium longum* BB536 [39], в других исследованиях не удалось показать, что пробиотики *Lactobacillus casei* Shirota в дополнение к вакцинации от гриппа защищают от респираторных симптомов [40]. Результаты недавно проведенного метаанализа восьми рандомизированных клинических исследований (1083 участника) показали, что пока недостаточно доказательств эффективности и безопасности пробиотиков при профилактике или лечении вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов отделений интенсивной терапии [41].

С возрастом наблюдается снижение иммунитета, что приводит к предрасположенности к заболеваниям, провоцирует болезненное состояние и слабость. Одним из возможных способов поддержания оптимального состояния иммунной системы является использование пробиотических продуктов. В исследовании S. Makino и соавт. оценивали эффективность употребления йогуртов, ферментированных с *Lactobacillus Delbrueckii* spp. *bulgaricus* (*L. bulgaricus*) OLL1073 R-1, на устойчивость к простудным заболеваниям. Авторы провели два независимых исследования, в которых приняли участие 57 (средний возраст 74,5 года) и 85 (средний возраст 67,7 года) здоровых пожилых человека. В каждом исследовании испытуемые были разделены на две группы в зависимости от возраста и пола и употребляли 90 г йогурта или 100 мл молока 1 раз в день ежедневно в течение 8 или 12 нед. Метаанализ результатов этих исследований показал, что риск заразиться простудой был примерно в 2,6 раза ниже (ОР 0,39, p=0,019) в группе йогурта, чем в группе молока, и увеличение активности естественных клеток-киллеров было значительно выше в группе йогурта, чем в группе молока (p=0,028). Кроме того, качество жизни после приема было значительно выше в группе йогурта, чем в группе молока. Следовательно потребление йогуртов, ферментированных *L. bulgaricus* OLL1073 R-1, дополняет естественную активность клеток-киллеров и снижает риск заражения простудными заболеваниями у пожилых людей [42].

S. Nagata и соавт. провели исследование для оценки эффективности приема пробиотических кисломолочных продуктов, содержащих *Lactobacillus casei* Shirota (LcS-кисломолочный продукт), на норовирусные гастроэнтериты в зимний период у 77 пожилых людей (средний возраст 84 года). В течение 1 мес исследования не выявили существенных различий в частоте норовирусных гастроэнтеритов между группами упо-

треблявших (n=39, основная группа) и не употреблявших (n=38, контрольная группа) LcS-кисломолочный продукт, однако средняя продолжительность лихорадки выше 37 °C во время болезни была значительно ниже в основной группе (1,5 дня против 2,9 дня) по сравнению с контрольной (p<0,05). В основной группе (n=10, средний возраст 83 года) выявилось существенное преобладание *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, уменьшение количества *Enterobacteriaceae*, при этом произошло значительное увеличение фекальной концентрации уксусной кислоты. Таким образом, непрерывный прием LcS-кисломолочного продукта может внести позитивный вклад в борьбу с лихорадкой, вызванной норовирусным гастроэнтеритом, корректируя дисбаланс кишечной микрофлоры, свойственный пожилым людям, хотя и не может защитить их от болезни [10, 43].

Широкое использование пробиотических бактерий для улучшения здоровья пожилых людей связано с прямым или косвенным влиянием на иммунную систему кишечника. Некоторые штаммы пробиотиков усиливают местный иммунитет посредством воздействия на клеточные рецепторы или с помощью прямой активации лимфоидных клеток. Помимо кишечной иммунной модуляции, пробиотики могут вызывать системные иммунные реакции, способствуя профилактике не только заболеваний ЖКТ.

Специфические пробиотические штаммы (*Lactobacillus* и *Bifidobacterium*) способны влиять как на локальный, так и на системный иммунный ответ и усиливать вакцинацию [44].

D. Paineau и соавт. изучали иммуномодулирующие свойства семи пробиотических штаммов. 83 здоровых добровольца в возрасте 18—62 лет потребляли 2×10^{10} КОЕ бактерий или плацебо (мальтодекстрин) в течение 3 нед. Через 7 и 14 дней испытуемым проводили оральную вакцинацию против холеры. В сыворотке крови определяли специфические IgA, IgG и IgM, а в слюне — IgA [45].

В течение 3 нед уровень IgG в сыворотке крови увеличился под влиянием *B. lactis* Bl-04 и *L. acidophilus* по сравнению с контрольной группой (p=0,01). Показано, что эти штаммы пробиотиков продемонстрировали более быстрый иммунный ответ и могут применяться в качестве вспомогательных средств после оральной вакцинации [45].

Известно, что важным звеном иммунной системы человека является лимфоидная ткань желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — до 80% всех иммунокомпетентных клеток (прежде всего, В- и Т-лимфоцитов, специализированных эпителиальных клеток (М-клеток) и др.) локализовано именно там. Такая особенность обусловлена необходимостью противостоять воздействию многочисленных антигенов, поступающих из внешней среды (патогенных микроорганизмов и вирусов, аллергенов пищи,

различных неорганических соединений) и необходимостью развития защитных реакций против них. Помимо клеток иммунной системы, в обеспечении защиты организма от патогенов участвуют эпителиальные клетки ЖКТ и интестинальная микробиота. Микробиота способствует взаимодействию эпителиальных клеток кишечника (ЭКК) и иммунных клеток кишечника, синтезу секреторного иммуноглобулина А (sIgA), запуску и последующей активации факторов защиты (лизоцима, пропердина, системы комплемента), стимуляции интерферонов (ИФН) и цитокинов [46]. Доказана роль микробиоты в усилении иммунных реакций не только в ЖКТ, но и за его пределами, в частности в респираторном тракте. В этом основная роль отводится Toll-подобным рецепторам (TLR), которые распознают структуры бактериальных клеток и активируют клеточный иммунный ответ. В экспериментах на мышах локальное введение в дистальные отделы ЖКТ лигандов TLR приводило к восстановлению подавленного антибиотиками иммунного ответа [47].

Раскрыты ключевые молекулярные механизмы, за счет которых кишечные бактерии усиливают противовирусный ответ. Во-первых, это стимуляция образраспознающих TLR. TLR-2 распознают липотейхоевые кислоты и липопротеины бактериальных клеточных стенок. TLR-4/MD-2 являются сенсорами липополисахаридов грамотрицательных бактерий. TLR-9 распознают неметилированные CpG-последовательности бактериальной ДНК. Ректальное введение лигандов TLR мышам восстанавливало подавленный антибиотиками противовирусный иммунный ответ и устойчивость к интраназальному заражению вирусом гриппа А [47].

Это подтверждает тезис о том, что стимулирующие противоинфекционную защиту сигналы, полученные в нижних отделах ЖКТ, передаются в слизистые других биотопов, в частности в респираторный тракт. Во-вторых, установлена роль NOD-подобных рецепторов (NLR) и включающих их инфламмасом как сенсоров бактериальных компонентов, активирующих противовирусный ответ [48].

Продукты деградации клеточных стенок бактерий-комменсалов, в частности мурамилпептиды, являясь лигандами этих рецепторов [49], существенно усиливают противовирусную защиту организма, в частности от возбудителей гриппа [50].

4.2. Пробиотики и ЖКТ

Наиболее представительной и значимой для человека является микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В повседневной практике врач сталкивается с задачей выбора эффективных и безопасных средств для коррекции нарушений, уменьшения негативного воздействия проводимой терапии (в первую очередь антибактериальными и химиопрепара-

тами), а также стимуляции ее защитных функций, реализуемых как на локальном, так и системном уровне, особенно у пожилых пациентов. Арсенал средств включает пробиотики, пребиотики, синбиотики и пробиотические продукты питания с доказанной эффективностью. Пробиотические бактерии реализуют свою функциональность на трех уровнях организма:

1) микробиота ЖКТ;

2) эпителиальный барьер ЖКТ;

3) иммунная система.

Количество пробиотических штаммов, а также лекарственных препаратов пробиотиков и пробиотических продуктов питания увеличивается год от года. Это существенно затрудняет выбор наиболее эффективного и требует анализа большого числа клинических и экспериментальных исследований. Воздействие пробиотиков на микробиоту ЖКТ многопланово. Наиболее изучены механизмы антагонистического влияния на факультативную микробиоту за счет снижения внутрипросветной pH, синтеза бактериоцинов и лантабиотиков, продукты микробного метаболизма (молочная кислота и короткоцепочечные жирные кислоты, перекись водорода, сероводород), конкуренции за пищевые субстраты и факторы роста, а также блокирование мест прикрепления и инвазии в слизистую оболочку.

Одним из наиболее ожидаемых результатов пробиотической терапии наряду с подавлением активности факультативной микробиоты является повышение количества фекальных лакто- и бифидобактерий, а также нормализация метаболической активности микробиоты ЖКТ [51].

Показано, что некоторые штаммы пробиотиков помогают устранить нарушения работы ЖКТ, часто встречающиеся у пожилых людей, благодаря изменению бактериальной активности, нормализации работы кишечника и устранению запоров [52]. У астенизированных пациентов, живущих в домах престарелых, после приема *B. longum* и *B. Lactis* отмечалось увеличение частоты дефекации [53]. Опубликованы результаты интересной работы, в которой пробиотики применялись у пожилых пациентов для профилактики и/или лечения диареи, связанной с *Clostridium difficile*. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 135 пожилых пациентов, находящихся на стационарном лечении и получавших антибиотики, применение *Lactobacillus* снизило частоту диареи, связанной с применением антибиотиков, и диареи, связанной с *Clostridium difficile* [54].

Другое многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, которое провели S. Allen и соавт. (2013), включало пациентов в возрасте 65 лет и старше, получивших как минимум одну дозу антибиотиков. Пациентов рандомизировали в груп-

пы, получавшие 1 раз в сутки в течение 3 нед препарат, содержащий 6×10^{10} микроорганизмов рода *Lactobacilli* и *Bifidobacteria*, или плацебо. Первичной конечной точкой исследования была частота антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) в течение 8 нед. Скрининг для участия в исследовании прошли более 17 000 пациентов, из которых 1493 были включены в группу пробиотиоков и 1488 составили контрольную группу. Частота ААД не различалась между группами, ОР составил 1,04 (95% ДИ: 0,84—1,28). Авторы сделали вывод, что препарат, содержащий несколько штаммов пробиотиков, в оцениваемой популяции пациентов не предотвращал ААД [55].

Появляется все больше доказательств, что трансплантация фекальной микрофлоры от здорового донора — это эффективный метод лечения рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile*, устойчивой к антибиотикотерапии [56]. Наконец, недавнее рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у пожилых добровольцев показало, что употребление печенья, содержащего пробиотики (*B. longum* Bar33 и *Lactobacillus helveticus*), в течение 1 мес нивелировало возрастное увеличение количества условных патогенов, клостридий кластера XI, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Enterococcus faeciumu* энтеропатогенов рода *Campylobacter*. Есть основания считать, что пища с добавлением пробиотиков, подобранных в соответствии с потребностями пожилых людей, может предотвратить возрастной дисбиоз микрофлоры кишечника [57].

В пищеварительном тракте человека присутствует до 100 триллионов бактерий, это почти в 10 раз больше эукариотических клеток человека. Почти 99% симбиотической микрофлоры пищеварительного тракта — облигатно-анаэробные бактерии, принадлежащие к более 7000 видам. При этом более 50% основных представителей микрофлоры здорового человека не могут быть культивируемы современными техниками, а среди новых видов, выявляемых при секвенировании генов 16S рДНК, до 80% относятся к некультивируемым [58]. Большинство из предполагаемых новых видов микроорганизмов являются представителями таксонов *Firmicutes* (*Bacillales*, *Lactobacillales*, *Clostridia*, *Mollicutes*) и *Bacteroides* [59].

4.3. Пробиотики, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания

Хотя большинство исследований были проведены на животных моделях, можно предположить, что применение пробиотиков улучшает течение сердечно-сосудистых заболеваний и уменьшает связанные факторы риска, такие как гиперхолестеринемия, диабет и ожирение [60]. В двойном слепом перекрестном исследовании с участием 30 мужчин концентрация холестерина ЛПНП и фибриногена значимо снизилась после

6 нед терапии ферментированными углеводами и *L. plantarum* [61]. Показано, что *E. facium* и *L. acidophilus* снижают концентрацию холестерина ЛПНП и общего холестерина соответственно, что служит примером штамм-специфичного действия пробиотиков [62]. Большинство исследований пробиотиков при сахарном диабете 2-го типа (СД2) проводилось на животных моделях или у молодых взрослых и продемонстрировало положительные эффекты различных штаммов *Lactobacillus* [63]. В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании с участием 60 пациентов с СД2 прием ферментированного молока с *L. acidophilus* и *B. lactis* в течение 6 нед приводил к снижению концентрации общего холестерина на 4,5% и концентрации холестерина ЛПНП — на 7,5%, но при применении у здоровых добровольцев в течение 6 нед тот же самый препарат не влиял на концентрацию холестерина ЛПНП и общего холестерина [64]. Штамм *Lactobacillus reuteri* изучался в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, и, согласно его результатам, снижал концентрацию холестерина ЛПНП и общего холестерина при гиперхолестеринемии через 9 и 6 нед терапии [65]. Недавно были получены положительные результаты у пациентов с ожирением. В метаанализе клинических исследований был сделан вывод, что различные штаммы *Lactobacillus* способствуют снижению веса как у животных, так и у пациентов с ожирением [66]. Кроме того, некоторые данные указывают на возможность применения пробиотиков при гипертензии. Было показано, что штаммы *L. helveticus* LBK-16H и *L. helveticus* CM4 значимо снижают систолическое артериальное давление у пациентов с гипертензией [67]. У добровольцев с гиперхолестеринемией с помощью терапии *Lactobacillus fermentum* в течение 10 нед не удалось снизить артериальное давление, что еще раз подчеркивает зависимость эффекта от штамма и важность подбора подходящих пациентов [68]. Хотя механизмы влияния пробиотиков на сердечно-сосудистые заболевания и связанные факторы риска представляют огромный интерес, пока проведено недостаточно клинических исследований, особенно у пожилых людей с нарушением функции различных органов и сопутствующими заболеваниями.

Некоторые исследования показали, что пробиотические штаммы *Lactobacillus casei, Streptococcus thermophilus, L. plantarum* и *L. helveticus* значительно снижают САД [69].

В исследовании на людях пожилые пациенты с гипертонической болезнью потребляли кислое молоко, ферментированное *L. helveticus* и *Saccharomyces cerevisia*, в дозе 95 мл/сут. В конце 8-недельного периода исследования наблюдалось значимое снижение систолического и диастолического артериального давления (ДАД) на 14,1±3,1 и 6,9±2,2 мм рт.ст. соответственно ($p<0,01$) [70].

4.4. Пробиотики и ЦНС

На основании результатов недавних исследований, большинство которых проведено на моделях у мышей, было предположено, что микробиом ЖКТ может влиять на химические процессы в головном мозге, его работу и даже симптомы со стороны ЦНС, например тревожность и депрессию [71]. Совсем недавно было продемонстрировано, что после введения крысам полифенольного экстракта виноградных косточек в головном мозге значимо повышается уровень двух фенолокислот, синтезируемых микроорганизмами ЖКТ. Эти фенолокислоты препятствуют объединению β-амилоидных пептидов в нейротоксичные агрегаты β-амилоида, играющие ключевую роль в патогенезе болезни Альцгеймера, что указывает на возможное значение микробиома ЖКТ для профилактики нейродегенеративных заболеваний [72]. K. Tillisch и соавт. (2013) показали, что длительный прием ферментированного молока, содержащего несколько штаммов пробиотических микроорганизмов, изменяет время реакции обширной нейросети мозга у здоровых женщин [73]. Хотя взаимодействие между микробиомом кишечника и ЦНС до конца не изучено, предполагается, что в его основе лежат нейронные, гормональные, иммунные и метаболические механизмы. Следовательно, изменение микробиома может быть потенциальным направлением разработки новой терапии при заболеваниях ЦНС [74]. Продолжающиеся крупные интервенционные исследования у пожилых пациентов, например проект NU-AGE, в которых проводится когнитивная и функциональная оценка, изучается микробиом и воспаление, помогут определить, способна ли средиземноморская диета повлиять на возрастные изменения метаболизма и состояние здоровья [75, 76].

5. Заключение

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнений то, что состав микробиома ЖКТ у пожилых людей значительно изменяется в зависимости от рациона питания и применения лекарственных препаратов, а также на него влияют старение иммунной системы и воспалительные процессы, которые относятся к патофизиологическим механизмам старческой астении. Предварительные данные показывают, что изменение состава микробиома вносит вклад в биологические, клинические, функциональные и психосоциальные изменения, характерные для пожилых пациентов с астенией. Пробиотики способны восстанавливать микробиом, изменившийся в пожилом возрасте, влияя на различные аспекты здоровья, например улучшая работу иммунной системы и уменьшая степень воспаления.

К доказанным эффектам пробиотиков относят [77]:

— активацию локальных макрофагов для увеличения презентации антигенов В лимфоцитам и увеличения производства секреторного иммуноглобулина А (IgA) местно и системно;

— модулирование цитокиновых профилей;

— переваривание пищи и конкуренцию за питательные вещества с патогенами;

— изменение локальной pH для создания невыгодного местного окружающего пространства для развития патогенов;

— производство бактериоцинов для подавления патогенов;

— устранение супероксидных радикалов;

— стимуляцию продукции эпителиального муцина;

— усиление барьерной функции кишечника;

— конкуренцию с патогенами за адгезию;

— модификацию патогенных токсинов.

По результатам исследований, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины, хорошо документированными направлениями эффективного применения пробиотиков являются ААД, *C. difficile*-ассоциированная (CD) диарея, острые кишечные инфекции и диарея путешественников, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника (СРК), вагиноз, инфекции мочевыводящей системы, аллергия, атопический дерматит, экзема, непереносимость лактозы, гиперлипидемия и некоторые другие. Пробиотики могут рассматриваться как альтернативные средства антибиотикам для профилактики диареи путешественников, ААД и CD диареи, нозокомиальных диарей, а также лечения вирусных диарей и СРК [78—80].

Иммунорегулирующее действие пробиотиков расширяет возможности их использования и раскрывает широкие перспективы для применения в разных клинических ситуациях у пожилых пациентов [81]. Так, в новом международном согласительном документе по применению про- и пребиотиков (http://www.worldgastroenterology.org) в число нозологических форм, при которых показан прием препаратов этой группы, включены воспалительные заболевания кишечника, а также обсуждается эффективность пробиотической терапии при аутоиммунных заболеваниях [82].

Наиболее перспективными в данном отношении являются пробиотики, содержащие различные штаммы *Lactobacilus* и *Bifidobacterium*. Однако исследований, позволяющих рекомендовать какие-либо определенные штаммы с целью повышения иммунной системы, в настоящее время проведено недостаточно. Показано, что пробиотики, содержащие *Bifidobacterium lactis*, способствуют улучшению моторики ЖКТ у пожилых людей. Активно ведутся исследования о роли пробиотиков в работе ЦНС, однако клинические данные в настоящее время отсутствуют.

В будущих исследованиях необходимо ответить на вопрос, способно ли изменение микробиома ЖКТ в рамках многофакторной терапии предотвращать старческую астению, что поможет улучшить состояние здоровья астенизированных пожилых пациентов группы высокого риска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zoetendal EG, Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut.* 2008;57:1605-1615.
2. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol.* 2009;9:123.
3. Гасилина Т.В., Бельмер С.В. Современный взгляд на возможности коррекции кишечного микробиоценоза. *РМЖ.* 2017;10:726-729.
4. Воронина Л.П. Вопросы рационального питания у пожилых людей. *Медицинские новости.* 2007;6.
5. Saffrey MJ. Aging of the mammalian gastrointestinal tract: a complex organ system. *Age* (*Dordr*). 2014;36:9603.
6. Безродный С.Л., Шендеров Б.А. Кишечная микробиота как источник новых биомаркеров старения. *Вестник восстановительной медицины.* 2015;2(66):40-47.
7. Lovat LB. Age related changes in gut physiology and nutritional status. *Gut.* 1996;38:306-309.
8. Camilleri M, Lee JS, Viramontes B, et al. Insights into the pathophysiology and mechanisms of constipation, irritable bowel syndrome, and diverticulosis in older people. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48:1142-1150.
9. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology.* 2009;136:65-80.
10. Woodmansey EJ. Intestinal bacteria and ageing. *J Appl Microbiol.* 2007;102:1178-1186.
11. Суворов А.Н. Микробиота пожилых: истоки долголетия. *Природа.* 2017;1(1217):22-29.
12. Duncan SH, Flint HJ. Probiotics and prebiotics and health in ageing populations. *Maturitas.* 2013;75:44-50.
13. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl AcadSci USA.* 2011;108:4586-4591.
14. Mueller S, Saunier K, Hanisch C, et al. Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study. *Appl Environ Microbiol.* 2006;72:1027-1033.
15. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature.* 2012;488:178-184.
16. Biagi E, Candela M, Fairweather-Tait S, et al. Aging of the human metaorganism:the microbial counterpart. *Age (Dordr).* 2012;34:247-267.
17. Тонкушина Л.В. *Аутофлора кишечника у пожилых и людей старческого возраста, проживающих в крупном промышленном городе:* Дис. ... канд. мед. наук. 2009.
18. Biagi E, Nylund L, Candela M, et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One.* 2010;5:10667.
19. Bartosch S, Fite A, Macfarlane GT, McMurdo ME. Characterization of bacterial communities in feces from healthy elderly volunteers and hospitalized elderly patients by using real-time PCR and effects of antibiotic treatment on the fecal microbiota. *Appl Environ Microbiol.* 2004;70:3575-3581.
20. vanTongeren SP, Slaets JP, Harmsen HJ, Welling GW. Fecal microbiota composition and frailty. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:6438-6442.
21. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann NY Acad Sci.* 2000;908:244-254.

22. Franceschi C, Capri M, Monti D, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev*. 2007;128:92-105.
23. Guigoz Y, Dore J, Schiffrin EJ. The inflammatory status of old age can be nurtured from the intestinal environment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11:13-20.
24. Rampelli S, Candela M, Turroni S, et al. Functional metagenomic profiling of intestinal microbiome in extreme ageing. *Aging (Albany NY)*. 2013;5:902-912.
25. Калюжин О.В. Пробиотики как современные средства укрепления противоинфекционной иммунной защиты: миф или реальность? *РМЖ*. 2012;28:1395.
26. Tiihonen K, Ouwehand AC, Rautonen N. Human intestinal microbiota and healthy ageing. *Ageing Res Rev*. 2010;9:107-116.
27. Toward R, Montandon S, Walton G, Gibson GR. Effect of prebiotics on the human gut microbiota of elderly persons. *Gut Microbes*. 2012;3:57-60.
28. Russell WR, Duncan SH, Flint HJ. The gut microbial metabolome: modulation of cancer risk in obese individuals. *Proc NutrSoc*. 2013;72:178-188.
29. Binns N. *Probiotics, Prebiotics and the Gut Microbiota*. ILSI Europe Concise Monographs Series. 2013. ILSI Europe, 32 p. ISBN: 9789078637394; ISSN: 2294-5490.
30. Machado M, Cortez-Pinto H. Diet, Microbiota, Obesity, and NAFLD: A Dangerous Quartet. *Int J Mol Sci*. 2016;17:481.
31. Ерпулева Ю.В. Еще раз к вопросу о пробиотиках. *Лечащий врач*. 2011;6:70-72.
32. Pfister G, Savino W. Can the immune system still be efficient in the elderly? An immunological and immunoendocrine therapeutic perspective. *Neuroimmunomodulation*. 2008;15:351-364.
33. Sharma R, Kapila R, Kapasiya M, et al. Dietary supplementation of milk fermented with probiotic Lactobacillus fermentum enhances systemic immune response and antioxidant capacity in aging mice. *Nutr Res*. 2014;34:968-981.
34. Ouwehand AC, Bergsma N, Parhiala R, et al. Bifidobacterium microbiota and parameters of immune function in elderly subjects. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2008;53:18-25.
35. Turchet P, Laurenzano M, Auboiron S, Antoine JM. Effect of fermented milk containing the probiotic Lactobacillus casei DN-114001 on winter infections in free-living elderly subjects: a randomised, controlled pilot study. *J Nutr Health Aging*. 2003;7:75-77.
36. Gill HS, Rutherfurd KJ, Cross ML, Gopal PK. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic Bifidobacterium lactis HN019. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:833-839.
37. Sheih YH, Chiang BL, Wang LH, et al. Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium Lactobacillus rhamnosus HN001. *J Am Coll Nutr*. 2001;20:149-156.
38. Bosch M, Mendez M, Perez M, et al. Lactobacillus plantarum CECT7315 and CECT7316 stimulate immunoglobulin production after influenza vaccination in elderly. *Nutr Hosp*. 2012;27:504-509.
39. Namba K, Hatano M, Yaeshima T, et al. Effects of Bifidobacterium longum BB536 administration on influenza infection, influenza vaccine antibody titer, and cell-mediated immunity in the elderly. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2010;74:939-945.
40. Van Puyenbroeck K, Hens N, Coenen S, et al. Efficacy of daily intake of Lactobacillus casei Shirota on respiratory symptoms and influenza vaccination immune response: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial in healthy elderly nursing home residents. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:1165-1171.
41. Bo L, Li J, Tao T, et al. *Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia*.
42. Makino S, Ikegami S, Kume A, et al. Reducing the risk of infection in the elderly by dietary intake of yoghurt fermented with Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus OLL1073 R-1. *Br J Nutr*. 2010;104(7):998-1006.
43. Николаева С.В. Клинические эффекты использования пробиотических продуктов питания. *Лечащий врач*. 2012;2:90-94.
44. Погожева А.В., Шевелева С.А., Маркова Ю.М. Роль пробиотиков в питании здорового и больного человека. *Лечащий врач*. 2017;5:67-75.

45. Paineau D, Carcano D, Leyer G, et al. Effects of seven potential probiotic strains on specific immune responses in healthy adults: a double—blind, randomized, controlled trial. FEMS Immunol. *Med Microbiol.* 2008.
46. Beagley KW, Eldridge JH, Aicher WK, Mestecky J, Di Fabio S, Kiyono H, McGhee JR. Peyer's patch b cells with memory cell characteristics undergo terminal differentiation within 24 hours in response to interleukin-6. *Cytokine.* 1991;3:107-116.
47. Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y, et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(13):5354-5359.
48. Fitzgerald KA. NLR-containing inflammasomes: Central mediators of host defense and inflammation. *European Journal of Immunology.* 2010;40(3):595-598.
49. Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2: Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem.* 2003;278(8):5509-5512.
50. Coulombe F, Fiola S, Akira S, Cormier Y, Gosselin J. Muramyl dipeptide induces NOD2-dependent Ly6C(high) monocyte recruitment to the lungs and protects against influenza virus infection. *PLoS One.* 2012;7(5):e36734.
51. Усенко Д.В., Николаева С.В. Влияние пробиотиков на состояние защитного барьера и иммунную систему желудочно-кишечного тракта. *Лечащий врач.* 2016;2:50-54.
52. Cherniack EP. Use of complementary and alternative medicine to treat constipation in the elderly. *Geriatr Gerontol Int.* 2013;13:533-538.
53. Pitkala KH, Strandberg TE, FinneSoveri UH, et al. Fermented cereal with specific bifidobacteria normalizes bowel movements in elderly nursing home residents. A randomized, controlled trial. *J Nutr Health Aging.* 2007;11:305-311.
54. Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, et al. Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ.* 2007;335:80.
55. Allen SJ, Wareham K, Wang D, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibioticassociateddiarrhoea and Clostridium difficile diarrhoeain older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2013;382:1249-1257.
56. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis.* 2011;53:994-1002.
57. Rampelli S, Candela M, Severgnini M, et al. A probiotics-containing biscuit modulates the intestinal microbiota in the elderly. *J Nutr Health Aging.* 2013;17:166-172.
58. Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science.* 2006;312(5778):1355-1359.
59. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005;308(5728):1635-1638.
60. Ebel B, Lemetais G, Beney L, et al. Impact of probiotics on risk factors for cardiovascular diseases. A review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014;54:175-189.
61. Bukowska H, Pieczul-Mroz J, Jastrzebska M, et al. Decrease in fibrinogen and LDL-cholesterol levels upon supplementation of diet with Lactobacillus plantarum in subjects with moderately elevated cholesterol. *Atherosclerosis.* 1998;137:437-438.
62. Bertolami MC, Faludi AA, Batlouni M. Evaluation of the effects of a new fermented milk product (Gaio) on primary hypercholesterolemia. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53:97-101.
63. Kootte RS, Vrieze A, Holleman F, et al. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:112-120.
64. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, et al. Effect of probiotic yogurt containing Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium lactis on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Dairy Sci.* 2011;94:3288-3294.
65. Jones ML, Martoni CJ, Prakash S. Cholesterol lowering and inhibition of sterol absorption by Lactobacillus reuteri NCIMB 30242: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66:1234-1241.
66. Million M, Angelakis E, Paul M, et al. Comparative metaanalysis of the effect of Lactobacillus species on weight gain in humans and animals. *Microb Pathog.* 2012;53:100-108.

67. Aihara K, Kajimoto O, Hirata H, et al. Effect of powdered fermented milk with Lactobacillus helveticus on subjects with high-normal blood pressure or mild hypertension. *J Am Coll Nutr.* 2005;24:257-265.
68. Simons LA, Amansec SG, Conway P. Effect of Lactobacillus fermentum on serum lipids in subjects with elevated serum cholesterol. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;16:531-535.
69. Кашух Е.А., Ивашкин В.Т. Пробиотики, метаболизм и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26:1:8-14.
70. Hata Y, Yamamoto M, Ohni M, et al. A placebo-controlled study of the effect of sour milk on blood pressure in hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr.* 1996;64(5):767-771.
71. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:3047-3052.
72. Wang D, Ho L, Faith J, et al. Role of intestinal microbiota in the generation of polyphenol-derived phenolic acid mediated attenuation of Alzheimer's disease β-amyloid oligomerization. *Mol Nutr Food Res.* 2015;59:1025-1040.
73. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology.* 2013;144:1394-1401.
74. Borre YE, Moloney RD, Clarke G, et al. The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms & therapeutic potential. *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:373-403.
75. Caracciolo B, Xu W, Collins S, Fratiglioni L. Cognitive decline, dietary factors and gutbrain interactions. *Mech Ageing Dev.* 2014;136-137:59-69.
76. Santoro A, Pini E, Scurti M, et al. NU-AGE Consortium: Combating inflammaging through a Mediterranean whole diet approach: the NU-AGE project's conceptual framework and design. *Mech Ageing Dev.* 2014;136-137:3-13.
77. Всемирная гастроэнтерологическая ассоциация. Практические рекомендации. *Пробиотики и пребиотики.* Май 2008. http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/ru/pdf/guidelines/19_probiotics_prebiotics_ru.pdf
78. Гриневич В.Б., Осипов Г.А., Захаренко С.М. Принципы коррекции дисбиозов кишечника. *Лечащий врач.* 2008;6:6-9.
79. McFarland LV. Can Saccharomyces boulardii prevent antibiotic-associated diarrhea in children? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005;2(6):262-263.
80. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(4):812-822.
81. Gill H, Prasad J. Probiotics, immunomodulation, and health benefits. *Adv Exp Med Biol.* 2008;606:423-454.
82. Ливзан М.А. Пробиотики: новые грани хорошо знакомых средств. *Лечащий врач.* 2010;2:35-37.

Глава 10

Андрашко Ю.В., Аравийская Е.Р.,Бактаева Н.В., Бахлыкова Е.А., Васильева Е.С. ,Королькова Т.Н., Монахов К.Н., Новикова В.П., Соколавский Е.В., Суворов А.Н., Филимонкова Н.Н., Хисматуллина З.Р., Шатрова О.В.

Применение пробиотиков в области косметологии

1. Полезные свойства пробиотиков для здоровья кожи

Пробиотические микроорганизмы улучшают здоровье кожи при применении внутрь (использование *in vivo*) или местно (использование *in vitro*) [1]. Пероральное применение пробиотиков было темой многих недавних исследований. Пробиотики можно использовать как для профилактики, так и для лечения кожных заболеваний [2].

Роль пробиотиков в поддержании здоровья кожи показана на **рис. 1**. На **рис. 2** изображены основные механизмы, благодаря которым пробиотики положительно влияют на кожу.

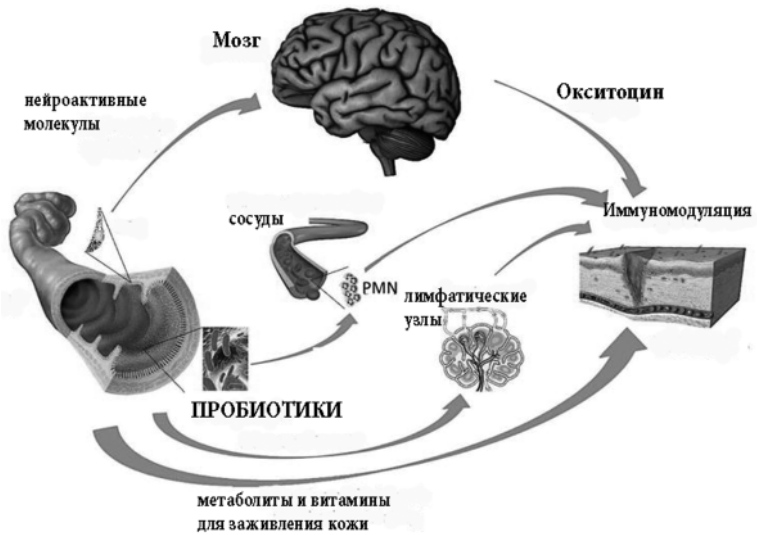

Рис 1. **Пробиотики, попадая в кишечник, стимулируют выработку витаминов, нейроактивных молекул, иммунокомпетентных клеток, способствуя восстановлению кожной поверхности.**

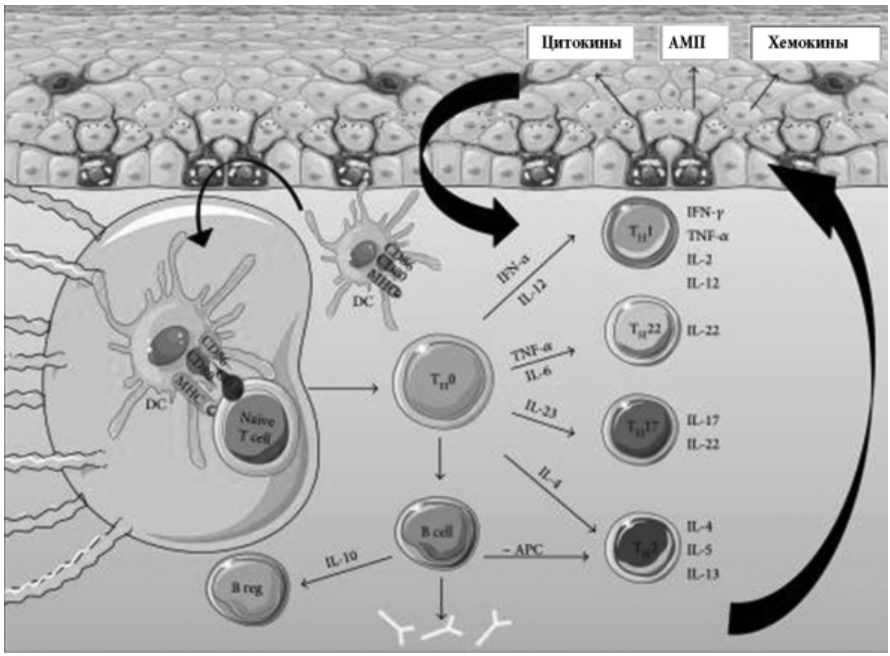

Рис. 2. Изображены основные иммуномодуляторные механизмы, благодаря которым внешние стимулы влияют на состояние кожи, формирование врожденного иммунитета и выработку цитокинов.

Было показано, что прием внутрь пробиотических микроорганизмов благоприятно действует не только на пораженную, но и здоровую кожу [3, 4]. Исследования выявили, что пероральное применение пробиотиков уменьшает чувствительность кожи и поддерживает ее иммунную функцию. В одном клиническом исследовании прием биологически активной добавки, содержащей *Lactobacillus johnsoni,* в течение 6 нед ускорял восстановление кожного иммунитета по сравнению с плацебо [5]; в другом исследовании комбинация *Lactobacillus paracasei* и *Bifidobacterium lactis* уменьшала чувствительность кожи к покалыванию у женщин со склонной к раздражению (реактивной) кожей [6]. F. Puch и соавт. (2008) в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании показали, что применение ферментированного кисломолочного продукта, содержащего *L. casei*, *L. bulgaris* и *Streptococcus thermophiles,* в течение 24 нед у женщин с сухой и чувствительной, но здоровой кожей снижает трансэпидермальную потерю воды, т.е. улучшает барьерную функцию рогового слоя [7].

В исследованиях показано, что пероральное применение пробиотиков может представлять собой новый подход к защите иммунной системы кожи от повреждений, вызванных ультрафиолетовым излучением. Подобные эффекты отмечались в исследованиях на трансгенных безволосых мышах, в частности добавление в пищу *L. johnsonii* защищало иммунную систему кожи от иммуносупрессорного действия ультрафиолетового излучения типа В [8].

Согласно предложенной обобщающей модели, так называемой оси кишечник—мозг—кожа, изменение микробиома после применения пробиотиков положительно влияет на гомеостаз в коже, рост волос, уменьшает воспаление кожи и ответ периферических тканей на стресс [10].

Бифидобактерии синтезируют рибофлавин (витамин B_2). Дефицит рибофлавина, в качестве ко-фермента, участвующего во многих окислительно-восстановительных реакциях, приводит к заболеваниям кожи [9]. Было показано, что два штамма бифидобактерий (*B. infantis* CCRC 14633 и *B. longum* B6) увеличивают содержание рибофлавина в соевом молоке после ферментации в течение 48 ч [11]. Заметные физиологические изменения *in vivo* регистрировались при приеме внутрь как минимум 10^8—10^9 колониеобразующих единиц (КОЕ) в день, следовательно, иммуномодулирующее действие можно ожидать при ежедневном применении 100 г йогурта, содержащего 10^6 КОЕ пробиотиков на 1 г [12—14]. Положительное влияние на состояние кожи, особенно при некоторых заболеваниях, например атопическом дерматите, отмечалось при применении *L. rhamnosus* GG в высоких концентрациях (в виде капсул с лиофилизированными бактериями), но не при приеме пищевых продуктов, обогащенных пробиотиками [15]. Ниже обсуждаются основные полезные свойства пробиотиков для кожи.

2. Пробиотики при акне

Применение пищевых добавок с пробиотиками при акне оценивалось в ряде исследований [16—19]. В некоторых из них не удалось показать связь между применением ферментированных кисломолочных продуктов и уменьшением акне [20—22]. Напротив, другие исследования показали связь между акне и гормонами роста, содержащимися в молоке [23]. Инсулиноподобный фактор роста I (ИФР-I), который всасывается в толстом кишечнике, способствует появлению акне [24]. Следует отметить, что пробиотические микроорганизмы, добавленные в молоко, используют ИФР-I во время ферментации, что приводит к 4-кратному снижению концентрации ИФР-I в сквашенном молоке по сравнению с обезжиренным [25, 26].

В исследовании с участием 40 пациентов 20 из них в дополнение к стандартной терапии получали перорально 250 мг лиофилизированных *L. acidophilus* и *B. bifidum*. У пациентов, получавших пробиотики, исследо-

ватели отметили не только улучшение клинических исходов, но и лучшую переносимость и приверженность антибиотикотерапии [27]. Еще одно исследование подтвердило пользу добавления пробиотиков к стандартной терапии, поскольку у пациентов, получавших пробиотики, быстрее наступало значительное клиническое улучшение [28]. Исследование, проведенное J. Kim и соавт. (2010), показало, что употребление кисломолочного напитка, содержащего *Lactobacillus*, уменьшало клинические признаки акне в течение 12 нед. Авторы отметили, что употребление напитка с пробиотиками значимо уменьшало общее количество воспалительных элементов и заметно снижало продукцию кожного сала. Хотя в этом исследовании добавление лактоферрина (белок молока с противовоспалительными свойствами) к напитку с пробиотиками дополнительно увеличивало эффективность в отношении воспалительных изменений кожи, показанная польза напитка с добавлением только пробиотиков подтверждает гипотезу об адъювантной роли последних в терапии акне [29].

Различные пробиотические молочнокислые бактерии обладают противомикробной активностью *in vitro* в отношении *P. acnes* [30, 31]. B. Kang и соавт. (2009) отметили, что местное применение лосьона, содержащего пробиотик *Enterococcus faecalis,* в течение 8 нед уменьшило воспалительные изменения на 50% по сравнению с плацебо [31]. Было показано, что *S. salivarius* (один из основных представителей микрофлоры полости рта у здоровых людей) выделяет бактериоциноподобное вещество, ингибирующее *P. acnes* [32]. Помимо антимикробного действия, *S. salivarius* ингибирует некоторые воспалительные процессы, т.е. обладает иммуномодулирующими свойствами [33].

Acne vulgaris — это многофакторное заболевание, для которого характерны повышенная колонизация *P. acnes*, воспаление и иммунные реакции [34]. Показано, что пропионовокислые бактерии обладают адъювантными и противоопухолевыми свойствами [35], а некоторые виды участвуют в патогенезе акне и фолликулита [36]. В исследовании *in vivo* недавно было выявлено, что применение синбиотика, содержащего пробиотические бактерии и гидролизат коньякового гидроманнана, ингибирует рост *P. acnes*. Эти данные поддерживают разработку нового вида терапии, включающей пробиотики, для уменьшения частоты эпизодов акне [30].

При акне в зоне повреждений кожи высока активность перекисного окисления липидов вследствие недостатка антиоксидантов, переносимых кровью [37]. Недавние исследования показали, что пероральный прием пре- и пробиотиков снижает уровень системных маркеров воспаления и окислительного стресса [38, 39]. В связи с этим благодаря способности уменьшать системный окислительный стресс пероральное применение пробиотиков может быть важным направлением терапии [40]. Пробиоти-

ки при пероральном применении регулируют выделение воспалительных цитокинов в коже [41]. Специфичное снижение уровня ИЛ-1α в коже [42] может быть полезным при акне [19].

Исследователи показали, что *S. thermophilus* при нанесении на кожу в виде крема в течение 7 дней увеличивает продукцию церамидов [43—45], а некоторые сфинголипиды класса церамидов, главным образом фитосфингозин, обладают как противомикробной активностью в отношении *P. acnes,* так и прямым противовоспалительным действием [46]. Уровень сфинголипидов в коже при акне снижен [47], и, возможно, сезонное уменьшение количества церамидов является причиной намного более частых обращений к дерматологу по поводу акне в зимние месяцы [48].

Предполагается, что субстанция Р — это основной медиатор активации воспаления и продукции кожного сала при стрессе у пациентов с акне [49]. Отмечено, что штаммы *B. longum* и *L. paracasei* уменьшают воспаление кожи, опосредованное субстанцией Р [50, 51]. В частности, A. Gueniche и соавт. (2010) показали, что *L. paracasei* CNCMI2116 подавляют вазодилатацию, отек, дегрануляцию тучных клеток и выделение TNF-α, вызванные субстанцией Р, по сравнению с контрольной группой. Исследователи отметили, что среда, содержащая *L. paracasei* (в культуре кожи *ex vivo*), значительно быстрее, чем контрольный препарат, восстанавливала барьерную функцию кожи после ее разрушения натрия лаурилсульфатом [51].

Кроме того, A. Gueniche и соавт. (2010) провели оценку экстракта *B. longum in vitro* в клинических условиях и доказали, что эти бактерии в нереплицируемой форме при нанесении на кожу улучшают состояние чувствительной кожи по нескольким параметрам, связанным с воспалением, например уменьшают вазодилатацию, отек, дегрануляцию тучных клеток и выделение TNF-α. Эти результаты позволяют предположить, что экстракт бактерий *B. longum* может предотвратить отрицательное влияние окружающей среды (холод, сухость воздуха), поддержать гомеостаз кожи и улучшить ее сопротивление внешним неблагоприятным факторам [50].

3. Пробиотики при повреждениях кожи, вызванных ультрафиолетовым излучением

Ультрафиолетовое (УФ) излучение обладает острыми и отсроченными эффектами [52]. УФ-свет вызывает воспаление кожи с образованием эритемы, отека и гиперпролиферации эпидермиса с шелушением кожи [53]. По оценкам, приблизительно 50% поражений, вызванных УФ, возникают из-за образования активных форм кислорода [54].

Некоторые исследователи предлагают использовать пробиотики при создании препарата, который сохраняет иммунную функцию ко-

жи в условиях стресса, например при воздействии УФ-излучения, для увеличения иммунной активности кожи и уменьшения склонности к аллергическим реакциям в таких условиях [55]. D. Bouilly-Gauthier и соавт. (2010) применяли *L. johnsonii* La1 и каротиноиды в виде пищевой добавки у 139 здоровых женщин старше 18 лет в течение 10 нед с целью поддержать гомеостаз кожной иммунной системы после воздействия УФ-излучения. Исследователи пришли к выводу, что пищевые добавки, содержащие *L. johnsonii* и каротиноиды, уменьшают острое повреждение кожи, вызванное УФ-излучением в составе искусственного или естественного света [56]. В этом исследовании определение солнцезащитного коэффициента было основано на минимальной дозе излучения, вызывающей эритему. Результаты свидетельствуют, что прием пищевых добавок с пробиотиками на 19% увеличивает дозу УФ-излучения, необходимую для возникновения эритемы. Это увеличение может показаться незначительным в сравнении с солнцезащитным коэффициентом средств от загара, однако увеличение минимальной дозы, вызывающей эритему, при применении исследуемых пищевых добавок не зависело от отражающего или поглощающего действия солнцезащитных средств [56]. Необходимо отметить, что при уменьшении эритемы снижается инфильтрация кожи нейтрофилами, выделяющими протеолитические ферменты, например эластазу и металлопротеазы, которые могут играть роль в возрастных изменениях кожи под действием света [57]. D. Bouilly-Gauthier и соавт. (2010) обнаружили, что суммарная экспозиция УФ-излучения в солнечном свете в дозах, не вызывающих эритему, значимо снижает плотность клеток Лангерганса в коже, и показали, что прием пищевых добавок с пробиотиками предотвращает это снижение. Этот факт свидетельствует о положительной роли пищевых добавок в сохранении иммунной системы кожи после воздействия УФ-излучения. Исследователи также отметили, что пищевые добавки, содержащие пробиотики, предотвращают увеличение количества воспалительных клеток CD45+ в дерме, что указывает на пользу пробиотиков при воспалении и, вероятно, при возрастных изменениях кожи, вызванных УФ-излучением [56].

A. Guéniche и соавт. (2006) добавляли пробиотик *L. johnsonii* La1 в пищу безволосых мышей Skh:hr1 в течение 10 дней с целью предотвратить снижение контактной гиперчувствительности, уменьшение плотности клеток Лангерганса в коже и увеличение сывороточного уровня интерлейкина-10, вызванные УФ-излучением. Исследователи обнаружили, что без воздействия УФ-света *L. johnsonii* La1 не обладают заметным действием на иммунную систему кожи, следовательно, проявляют эти свойства только при нарушенном гомеостазе кожи. Авторы также показали,

что прием пробиотиков поддерживает иммунную защиту кожи после воздействия УФ-излучения. Описанные результаты позволяют предположить, что действие La1 направлено в основном на поддержание гомеостаза кожи, а не на усиление кожной иммунной системы *per se* [8]. Было отмечено, что *L. johnsonii* La-1 ускоряют восстановление функций клеток Лангерганса у человека после УФ-облучения [58]. Другое исследование показало, что штамм пробиотических бактерий *L. casei* DN-114001 уменьшает воспаление кожи на модели контактной гиперчувствительности при действии динитрофторбензола [59], следовательно, действие пробиотиков проявляется и в отсутствие УФ-излучения.

4. Механизмы влияния пробиотиков на кожу при действии в кишечнике

Исследования указывают, что положительное влияние пробиотиков на организм хозяина осуществляется за счет нескольких механизмов. Знание этих механизмов позволяет создать полезную молекулярную модель для изучения новых методов терапии. Механизм действия пробиотиков при атопическом дерматите до конца не изучен, однако после терапии пробиотическими микроорганизмами отмечался воспалительный ответ, следовательно, в основе терапевтического действия могут лежать механизмы врожденного иммунного ответа [60, 61].

Есть данные, что пробиотики влияют на различные иммунологические пути, используя разные механизмы действия. Пробиотические микроорганизмы могут действовать местно, при этом предполагаемые механизмы включают снижение проницаемости кожи и уменьшение проникновения антигенов, уменьшение местного воспаления и увеличение толерантности, противовоспалительные эффекты, опосредованные Toll-подобными рецепторами, активацию дендритных клеток, увеличивающую толерантность, изменение ответа под влиянием TH1, изменение регуляторной функции Т-клеток и увеличение местной продукции IgA [62]. Возможно и системное действие, в том числе активация моноцитов и влияние на Т- и В-лимфоциты и стволовые клетки [63]. Показано, что некоторые штаммы лактобактерий и бифидобактерий изменяют продукцию ИЛ-10 и, возможно, влияют на регуляторные механизмы и пути развития толерантности [40]. Отмечено, что некоторые пробиотические бактерии стимулируют продукцию цитокинов TH1 [65, 66], трансформирующего фактора роста-β [67] и IgA в кишечнике [35, 68]. В других исследованиях показано, что обеспечиваемая пробиотиками кратковременная защита от аллергических заболеваний, связанных с IgE, основана на стимуляции Toll-подобных рецепторов, при которой образуются такие медиаторы, как IL-6, что способствует дифференцировке наивных В-лимфоцитов в клетки, секретирующие IgA [70].

Есть указания, что *L. rhamnosus* слабо стимулируют созревание дендритных клеток [71]. Пептидогликаны на стенке бактерий связываются с Toll-подобными рецепторами типа 2 [72] и вызывают выделение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [73]. Штаммы пробиотиков, стимулирующие выделение регуляторных цитокинов, предотвращают или уменьшают проявления экземы [74—76]. В одном исследовании при комбинации бактерий LGG с тремя другими пробиотиками исчезали положительные эффекты, выявленные при применении только LGG, вероятно, из-за разнонаправленных иммуностимулирующих эффектов разных штаммов [61].

Для аллергических заболеваний характерны нарушение баланса между цитокинами TH1/TH2, активация клеток TH2 со стимуляцией синтеза IgE и IgA, что приводит к аллергическим реакциям [77, 78]. Пробиотики ингибируют ответ TH2 за счет стимуляции продукции TH1 и цитокинов TH1, например интерферона-γ [36, 80]. Помимо этого, некоторые исследования, посвященные влиянию лактобактерий на клетки иммунной системы у животных или на моделях *in vitro*, показали стимуляцию ответов, характерных для TH1, и активацию IFN-γ, ИЛ-12 и ИЛ-18, которые ингибируют развитие нарушений, связанных с TH2, у младенцев [81]. Некоторые штаммы пробиотиков активируют Т-лимфоциты с регуляторными свойствами. Активация регуляторных Т-клеток включает влияние на антигенпредставляющие клетки (моноциты, дендритные клетки) и непосредственное действие на Т-клетки и может происходить в кишечнике, где указанные типы клеток встречаются с бактериями, поступающими с пищей [82—84]. Было выявлено, что применение пробиотиков сопровождается ингибированием фактора некроза опухоли-α, IgE и некоторых других цитокинов, активирующихся при аллергии [85, 86]. При атопическом дерматите и аллергическом контактном дерматите Т-клетки, активированные в коже, запускают апоптоз кератиноцитов через Fas-рецепторы. В частности, Т-клетки, инфильтрирующие пораженную кожу, выделяют IFN-γ, который увеличивает количество Fas-рецепторов на мембране кератиноцитов, тем самым повышая их восприимчивость к апоптозу при взаимодействии с Fas-лигандом, который выделяется Т-клетками или экспрессируется на их поверхности [87]. Открытие TH17, новых представителей класса TH, синтезирующих ИЛ-17, и влияния микробиома на баланс между этими клетками и регуляторными Т-лимфоцитами положило начало новой эре исследований [88].

Таким образом, можно сделать вывод, что механизм действия пробиотической флоры кишечника на кожу заключается в изменении системного иммунного ответа. Основной механизм, вероятно, заключается в изменении соотношения Т-клеток, например за счет стимуляции

TH2-лимфоцитов в слизистой оболочке кишечника, что может влиять на иммунный ответ в других тканях [86, 89, 90]. Несмотря на наличие довольно убедительных данных, подтверждающих эффективность пробиотиков при атопических заболеваниях, необходимы дальнейшие исследования механизмов влияния на патогенез заболеваний.

5. Применение пробиотиков в косметических препаратах для кожи

В настоящее время лишь несколько специализированных поставщиков предлагают экстракты лактобактерий или дрожжей, инактивированные ультразвуковым методом, для использования в косметических препаратах [50, 91]. Недавние исследования показали, что пребиотики можно успешно применять в косметических препаратах с целью оптимизации состава кожной микрофлоры [92]. В этих исследованиях микробиом кожи анализировали методом флюоресцентной гибридизации *in situ* [93]. Этот метод лишен недостатков бактериологического посева и позволяет напрямую оценивать присутствие тех или иных бактерий [94]. Было показано, что применение косметического препарата, содержащего экстракт женьшеня, черной смородины или сосны, 2 раза в день в течение 3 нед предотвращало рост *P. acnes*, но не влияло на рост коагулазонегативных стафилококков [93]. Авторы считают, что можно улучшить состав кожной микрофлоры, ограничив или уменьшив рост патогенных видов одновременно с сохранением или стимуляцией роста полезных бактерий. Очевидно, что такой способ действия косметических средств предпочтительнее, чем применение антибактериальных косметических препаратов, которые неизбирательно замедляют рост бактерий с помощью антибиотиков или противомикробных препаратов [95]. A. Guéniche и соавт. (2010) описали способы использования в качестве действующего вещества косметических средств эффективного количества как минимум одного пробиотического микроорганизма, в частности родов *Lactobacillus* и/или *Bifidobacterium*, либо фракции и/или метаболита этих микроорганизмов для предотвращения или лечения раздражения кожи или состояний, характерных для чувствительной кожи [43].

Неблагоприятные условия окружающей среды, например УФ-излучение, могут активировать окислительный стресс в коже. УФ-излучение типов А и В запускает образование активных форм кислорода или азота (АФК/АФА) в коже [97]. Повышенная продукция АФК/АФА после воздействия УФ-излучения изменяет структуру и функцию генов и белков, что ведет к повреждению кожи [98]. Есть многочисленные доказательства антиоксидантного действия пробиотиков *in vitro* и *in vivo* [99], и в некоторых исследованиях пробиотики обеспечивали системную защиту от окислительного стресса и уменьшали окисление липопротеинов низ-

кой плотности у человека [56, 58]. Ученые пришли к выводу, что пробиотики представляют собой эффективный способ профилактики окислительного стресса в эпидермисе как при местном, так и при системном применении [100].

Антиоксидантные свойства пробиотиков можно объяснить наличием антиоксидантных ферментов, например супероксиддисмутазы [101], выделением веществ с антиоксидантными свойствами, например глутатиона [102] и продукцией внеклеточных полисахаридов [103].

Учитывая роль оксида азота (NO) в воспалении, важно отметить, что *L. brevis* (имеющие фермент аргинин-деиминазу) метаболизируют аргинин до цитруллина и аммиака и ингибируют синтез NO, так как конкурируют с NO-синтазой (NOS) за один и тот же субстрат аргинин [104]. C. De Simone (2003) исследовали применение бактерий, выделяющих аргинин-деиминазу, например *L. brevis*, для активации апоптоза или уменьшения воспалительной реакции и описали использование фармацевтических препаратов, в том числе кремов и мазей, содержащих такие бактерии [105]. Кроме того, было показано, что экстракт *L. brevis,* добавленный в культуру клеток, в значительной степени ингибирует индуцируемую NO-синтазу, продукцию IFN-γ/PGE2 и активность матричных металлопротеаз в макрофагах, активированных липополисахаридом [106].

A. Guéniche и соавт. (2010) описали три возможных механизма, объясняющих влияние лизата бифидобактерий на чувствительность кожи: ингибирование выделения нейромедиаторов, лежащих в основе феномена чрезмерной чувствительности кожи (прямое действие), уменьшение нейрогенного воспаления, часто сопровождающего неприятные симптомы на чувствительной коже (прямое действие), и улучшение барьерной функции кожи и защиты нейронов от внешних стимулов (опосредованное действие) [50]. H. Baba и соавт. (2006) отметили, что молоко, ферментированное *L. helveticus*, улучшало дифференцировку эпидермальных кератиноцитов человека в культуре, увеличивая продукцию вещества профилагрина, который является предшественником естественного увлажняющего фактора кожи, контролирующего гидратацию и мягкость эпидермиса [107]. В нескольких предварительных исследованиях была предположена связь между пробиотиками и молодостью кожи. Бифидобактерии могут увеличивать продукцию гиалуроновой кислоты в коже. Гиалуроновая кислота обеспечивает эластичность кожи [108]. В двух исследованиях оценивалась способность экстракта соевого молока, ферментированного бифидобактериями, стимулировать синтез гиалуроновой кислоты и улучшать состояние кожи. Эти исследования показали улучшение внешнего вида кожи [109, 110].

6. Заключение

Таким образом, использование пробиотиков в косметологии является перспективным направлением в связи с тем, что в настоящее время доказана связь между нарушением состояния кожи и микробиоты при таких заболеваниях, как атопический дерматит, экзема и акне, а также повреждениями кожи, вызванными УФ-излучением. Кроме того, доказано, что пробиотики способствуют сохранению кожных покровов и их иммунной функции у лиц без повреждения кожных покровов. Эффект применения пробиотиков зависит от штамма и состояния иммунной системы человека.

Основные механизмы влияния пробиотиков при их местном нанесении на кожу: снижение pH, секреция полезных для кожи метаболитов, кроме того, они конкурируют с вредоносной микрофлорой кожи и служат барьером для проникновения вредоносных средовых факторов, вступающих в контакт с кожей, за счет образования защитного покрытия. При пероральном применении пробиотики оказывают иммуномодулирующее воздействие на кожу за счет изменения системного иммуного ответа; подавляют системный иммунный ответ, вызванный различными аллергенами; оказывают антиоксидантное действие и подавляют вредоносную кишечную микрофлору, часто оказывающую неблагоприятное воздействие на состояние кожных покровов.

Комбинации пробиотиков следует тщательно подбирать с учетом их свойств и взаимодействий штаммов по результатам доклинических исследований *in vitro* и лишь после этого переходить к клиническим исследованиям у человека.

Наиболее перспективным направлением для дальнейшего изучения являются виды *L. rhamnosus* GG и *B. lactis*, которые показали наибольшую эффективность в улучшении состояния кожных покровов при атопическом дерматите и экземе как при изолированном назначении, так и в комплексе (уровень доказательности B и C). В **таблице** представлены основные исследования, показавшие эффективность различных штаммов в косметологии.

Необходимо проведение дальнейших исследований как *in vitro*, так и в клинических условиях с применением различных видов и штаммов пробиотических микроорганизмов для оценки их влияния на состояние кожи и механизмов действия. До начала широкого их применения необходимо получить значительно больше доказательств эффективности, чем представлено в рамках данного обзора.

Штамм, доза	Авторы	Число больных	Курс	Достоверное улучшение
L. rhamnosus GG ATCC53103, 3×10^8 KOE/г *B. lactis* Bb-12, 1×10^9 KOE/г	E. Isolauri и соавт. [79]	27	2 мес	Улучшение состояния кожи, снижение баллов по шкале SCORAD
L. paracasei CNCMI 2116	A. Gueniche и соавт.[50]	Исследование *in vitro*		Подавление вазодилатации, отека, дегрануляции тучных клеток
L. rhamnosus GG, 1×10^{10} KOE/г	M. Kalliomäki и соавт. [74]	159	6 мес	Предотвращение раннего атопического дерматита у детей с высоким риском
L. johnsonii La1, 5×10^8 KOE	D. Bouilly-Gauthier и соавт. [56]	139	3 нед	Уменьшение острого повреждения кожи, вызванного УФ-излучением в составе искусственного или естественного света
L. rhamnosus 19070-2, 2×10^{10} KOE/г *L. reuteri* DSM 122 460, 2×10^{10} KOE/г	W. Rosenfeldt и соавт. [113]	43	6 нед	Улучшение состояния кожи, снижение баллов по шкале SCORAD, повышение уровня IgE
L. fermentum VRI-033 PCC, 2×10^{10} KOE/г 2 раза в сутки	Weston и соавт. [111]	56	8 нед	Уменьшение распространенности и степени тяжести атопического дерматита
B. bifidum W23, 1×10^9 KOE/г *B. lactis* W52, 1×10^9 KOE/г *Lc. lactis* W58, 1×10^9 KOE/г	L. Niers и соавт. [64]	156	1 год	Снижение выраженности экземы в первые 3 мес приема препарата, снижение уровня IL-5
L. rhamnosus GG ATCC53013, 5×10^8 KOE	H. Majamaa и соавт. [75]	31	4 нед	Снижение баллов по шкале SCORAD, снижение уровня α1-антитрипсина и ФНО-α
L. rhamnosus GGATCC 53103, 5×10^9 KOE/г *L. rhamnosus* GG, 5×10^9 KOE/г *L. rhamnosus* LC705, 5×10^9 KOE/г *B. breve* Bbi99, 2×10^8KOE/г *P. freudenreichii* spp. Shermanii JS, 2×10^9 KOE/г	E. Pohjavuori и соавт. [90]	119	4 нед	Улучшение состояния кожных покровов, повышение уровня INF-γ
LGGATCC53103, 5×10^9 KOE *L. rhamnosus* LC705, 5×10^9 KOE *B. breve* Bbi99, 2×10^8 KOE *P. freudenreichi* spp. *shermani* JS, 2×10^9 KOE	M. Viljanen и соавт. [61]	230	4 нед	Улучшение состояния кожных покровов, повышение уровня IgA, снижение уровня α1-антитрипсина
L. rhamnosus HN001, 6×10^9 KOE *B. animalis* subsp *Lactis* HN019, 9×10^9 KOE	K. Wickens и соавт. [62]	446	2 года	Снижение распространенности экземы в группе, получавшей *L. rhamnosus*
L. fermentum PCC	S. Prescott и соавт. [63]	56	8 нед	Улучшение состояния кожных покровов, повышение уровня INF-γ, снижение уровня IL-13
B. lactis Bb-12, 8×10^{10} KOE/кг	P. Kirjavainen и соавт. [69]	13	—	Снижение баллов по шкале SCOPAD на 100%
L. rhamnosus, B. lactis (Combined), 2×10^{10} KOE	D. Sistek и соавт. [112]	59	12 нед	Улучшение состояния кожных покровов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ердакова В.П., Позняковский В.М., Вековцев А.А. Перспективный подход к созданию новой биологически активной добавки «Пробинорм» для профилактики кожных заболеваний. *Техника и технология пищевых производств*. 2009;1:36-40.
2. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Микробиом: новая эра в изучении здоровой и патологически измененной кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016;3:102-109.
3. Бахлыкова Е.А., Курлович Н.А., Бахлыков М.А. Микробиота кожи у пациентов с различными формами псориаза. *Университетская медицина Урала*. 2016;2:1(4):29-32.
4. Holma R, Kekkonen RA, Hatakka KH, et al. Consumption of Galactooligosaccharides Together with Probiotics Stimulates the *in vitro* Peripheral Blood Mononuclear Cell Proliferation and IFNγ Production in Healthy Men. 2011. *ISRN Immunology*, in press.
5. Guéniche A, Benyacoub J, Blum S, et al. Probiotics for skin benefits. In: Tabor A., Blair R.M. (eds.) *Nutritional Cosmetics: Beauty from Within*. William Andrew Applied Science Publishers/ Elsevier. 2009.
6. Guéniche A, Benyacoub J, Breton L, et al. A combination of Lactobacillus paracasei CNCM I-2116 and Bifidobacterium lactis CNCM I-3446 probiotic strains decreases skin reactivity. *J Invest Dermatol.* 2007;102:17.
7. Puch F, Samson-Villeger S, Guyonnet D, et al. The consumption of functional fermented milk containing borage oil, green tea and vitamin E enhances skin barrier function. *Exp Dermatol.* 2008;17(8):668-674.
8. Guéniche A, Benyacoub J, Buetler TM, et al. Supplementation with oral probiotic bacteria maintains cutaneous immune homeostasis after UV exposure. *Eur J Dermatol.* 2006;16(5):511-517.
9. Lakshini AV. Riboflavin metabolism-relevance to human nutrition. *Industrial Journal of Medical Research*. 1998;108:182-190.
10. Arck P, Handjiski B, Hagen E, et al. Is there a «gut-brain-skin axis»? *Exp Dermatol.* 2010;19(5):401-405.
11. Hou JW, Yu RC, Chou CC. Changes in some components of soymilk during fermentation with bifidobacteria. *Food Research International.* 2000;33:393-397.
12. Karimi R, Mortazavian AM, Amiri-Rigi A. Selective enumeration of probiotic microorganisms in cheese. *Food Microbiol.* 2012;29(1):1-9.
13. Karimi R, Mortazavian AM, Cruz AG. Viability of probiotic microorganisms in cheese during production and storage: A review. *Dairy Science and Technology.* 2011;91:283-308.
14. Korbekandi H, Mortazavian AM, Iravani S. Technology and stability of probiotic in fermented milks. In: Shah N.P. (ed.). *Probiotic and Prebiotic Foods: Technology, Stability and Benefits to the human health*. New York: Nova Science Publishers; 2011.
15. Bunselmeyer B, Buddendick K. Probiotics, and Prebiotics-Prevention and Therapy in Atopic Eczema. In: Watson R.R., Preedy V.R. (eds.) *Bioactive Foods in Promoting Health: Probiotics and Prebiotics.* USA: Elsevier; 2010.
16. Баткаева Н.В., Татаров Б.А. Оценка эффективности пробиотика «Эвиталия» при нарушении баланса микрофлоры кишечника и кожи у больных акне. *Вестник последипломного медицинского образования.* 2011;2:42-43.
17. Васильева Е.С. Особенности влияния пробиотического препарата «Биовестин-лакто» на микроэкологию кишечника у пациентов с воспалительными формами акне. *Вестник восстановительной медицины.* 2008;5:90-93.
18. Забашта Ж.В., Королькова Т.Н., Раздольская Н.В., Иванов А.М., Матыцин В.О., Родионова Е.Н., Татарская О.Б. Микробиологические аспекты наружной терапии акне. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология.* 2012;5:13-16.
19. Bowe WP, Logan AC. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis — back to the future? *Gut Pathog.* 2011;3(1):1.
20. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, et al. Milkconsumption and acne in adolescent girls. *Dermatol Online J.* 2006;12(4):1.
21. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, et al. Milkconsumption and acne in teenaged boys. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(5):787-793.

22. Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, et al. High school dietary dairy intake and teenage acne. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(2):207-214.
23. Melnik BC, Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol.* 2009;18(10):833-841.
24. Quadros E, Landzert NM, LeRoy S, et al. Colonic absorption of insulin-like growth factor I *in vitro*. *Pharm Res.* 1994;11(2):226-230.
25. Зайнуллина О.Н., Хисматуллина З.Р., Хайретдинова Т.Б. Коррекция дисбиотических нарушений кишечной микрофлоры у больных с акне. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012;1:38-42.
26. Kang SH, Kim JU, Imm JY, et al. The effects of dairy processes and storage on insulin-like growth factor-I (IGF-I) content in milk and in model IGF-Ifortified dairy products. *J Dairy Sci.* 2006;89(2):402-409.
27. Marchetti F, Capizzi R, Tulli A. Efficacy of regulators of the intestinal bacterial flora in the therapy of acne vulgaris. *Clin Ter.* 1987;122(5):339-343.
28. Volkova LA, Khalif IL, Kabanova IN. Impact of the impaired intestinal microflora on the course of acne vulgaris. *Klin Med (Mosk).* 2001;79(6):39-41.
29. Kim J, Ko Y, Park YK, et al. Dietary effect of lactoferrinenriched fermented milk on skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris. *Nutrition.* 2010;26(9):902-909.
30. Al-Ghazzewi FH, Tester RF. Effect of konjacglucomannan hydrolysates and probiotics on the growth of the skin bacterium Propionibacterium acnes *in vitro*. *Int J Cosmet Sci.* 2010;32(2):139-142.
31. Kang BS, Seo JG, Lee GS, et al. Antimicrobial activity of enterocins from Enterococcus faecalisSL-5 against Propionibacterium acnes, the causative agent in acne vulgaris, and its therapeutic effect. *J Microbiol.* 2009;47(1):101-109.
32. Bowe WP, Filip JC, DiRienzo JM, et al. Inhibition of propionibacterium acnes by bacteriocin-like inhibitory substances (BLIS) produced by Streptococcus salivarius. *J Drugs Dermatol.* 2006;5(9):868-870.
33. Cosseau C, Devine DA, Dullaghan E, et al. The commensal Streptococcus salivarius K12 downregulates the innate immune responses of human epithelial cells and promotes hostmicrobe homeostasis. *Infect Immun.* 2008;76(9):4163-4175.
34. Шатрова О. Пробиотики в уходе за кожей с розацеа и акне. *Косметические средства.* 2016;2:40-43.
35. Eady EA, Ingham E. Propionibacterium acnes-friend or foe? *Rev Med Microbiol.* 1994;5:163-173.
36. Leyden JJ, McGinley KJ, Vowels B. Propionibacterium acnes colonization in acne and nonacne. *Dermatology.* 1998;196(1):55-58.
37. Bowe WP, Logan AC. Clinical implications of lipid peroxidation in acne: old wine in new bottles. *Lipids Health Dis.* 2010;9:141.
38. Schiffrin EJ, Thomas DR, Kumar VB, et al. Systemic inflammatory markers in older persons: the effect of oral nutritional supplementation with prebiotics. *J Nutr Health Aging.* 2007;11(6):475-479.
39. Mikelsaar M, Zilmer M. Lactobacillus fermentumME-3 — an antimicrobial and antioxidative probiotic. *Microb Ecol Health Dis.* 2009;21(1):1-27.
40. Fu YR, Yi ZJ, Pei JL, Guan S. Effects of Bifidobacterium bifidum on adaptive immune senescence in aging mice. *Microbiol Immunol.* 2010;54(10):578-583.
41. Hacini-Rachinel F, Gheit H, Le Luduec JB, et al. Oral probiotic control skin inflammation by acting on both effector and regulatory T cells. *PLoS One.* 2009;4(3):4903. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004903
42. Cazzola M, Tompkins TA, Matera MG. Immunomodulatory impact of a synbiotic in T(h)1 and T(h)2 models of infection. *Ther Adv Respir Dis.* 2010;4(5):259-270.
43. Di Marzio L, Centi C, Cinque B, et al. Effect of the lactic acid bacterium Streptococcus thermophilus on stratum corneum ceramide levels and signs and symptoms of atopic dermatitis patients. *Exp Dermatol.* 2003;12(5):615-620.
44. Di Marzio L, Cinque B, Cupelli F, et al. Increase of skin-ceramide levels in aged subjects following a short-term topical application of bacterial sphingomyelinase from Streptococcus thermophilus. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2008;21(1):137-143.

45. Di Marzio L, Cinque B, De Simone C, Cifone MG. Effect of the lactic acid bacterium Streptococcus thermophilus on ceramide levels in human keratinocytes *in vitro* and stratum corneum *in vivo*. *J Invest Dermatol.* 1999;113(1):98-106.
46. Pavicic T, Wollenweber U, Farwick M, Korting HC. Anti-microbial and -inflammatory activity and efficacy of phytosphingosine: an *in vitro* and *in vivo* study addressing acne vulgaris. *Int J Cosmet Sci.* 2007;29(3):181-190.
47. Yamamoto A, Takenouchi K, Ito M. Impaired water barrier function in acne vulgaris. *Arch Dermatol Res.* 1995;287:214-218.
48. Hancox JG, Sheridan SC, Feldman SR, Fleischer AB Jr. Seasonal variation of dermatologic disease in the USA: a study of office visits from 1990 to 1998. *Int J Dermatol.* 2004;43(1): 6-11.
49. Lee WJ, Jung HD, Lee HJ, et al. Influence of substance-P on cultured sebocytes. *Arch Dermatol Res.* 2008;300(6):311-316.
50. Guéniche A, Bastien P, Ovigne JM, et al. Bifidobacterium longum lysate, a new ingredient for reactive skin. *Exp Dermatol.* 2010;19(8):1-8.
51. Guéniche A. *Use of probiotic microorganisms to limit skin irritation*. 2010.
52. Moyal D, Fourtanier A. Acute and chronic effects of UV on skin. In: Rigel DS, Weiss RA, Lim HW, Dover JS (eds.). *Photoaging.* New York: Marcel Dekker; 2004.
53. Soter NA. Acute effects of ultraviolet radiation on the skin. *Semin Dermatol.* 1990;9(1):11-15.
54. Bernstein EF, Brown DB, Schwartz MD, et al. The polyhydroxy acid gluconolactone protects against ultraviolet radiation in an *in vitro* model of cutaneous photoaging. *Dermatol Surg.* 2004;30(2 Pt 1):189-195; discussion 196.
55. Baur M, Breton L, Couzy F, Gueniche A. *Use of probiotic lactic acid bacteria for balancing the skin's immune system*. 20040013706. 2003.
56. Bouilly-Gauthier D, Jeannes C, Maubert Y, et al. Clinical evidence of benefits of a dietary supplement containing probiotic and carotenoids on ultraviolet-induced skin damage. *Br J Dermatol.* 2010;163(3):536-543.
57. Rijken F, Kiekens RC, Bruijnzeel PL. Skin-infiltrating neutrophils following exposure to solar-simulated radiation could play an important role in photoageing of human skin. *Br J Dermatol.* 2005;152(2):321-328.
58. Peguet-Navarro J, Dezutter-Dambuyant C, Buetler T, et al. Supplementation with oral probiotic bacteria protects human cutaneous immune homeostasis after UV exposure-double blind, randomized, placebo controlled clinical trial. *Eur J Dermatol.* 2008;18(5):504-511.
59. Chapat L, Chemin K, Dubois B, et al. Lactobacillus caseireduces CD8+ T cell-mediated skin inflammation. *Eur J Immunol.* 2004;34(9):2520-2528.
60. Монахов К.Н., Домбровская Д.К. Современные представления о возможностях профилактики атопического дерматита у детей при помощи пробиотиков. *Фарматека.* 2016;14(327):20-24.
61. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebocontrolled trial. *Allergy.* 2005;60:494-500.
62. Wickens K, Black PN, Stanley TV, et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: A double-blind, randomized, placebocontrolled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(4):788-794.
63. Prescott SL, Björkstén B. Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(2):255-262.
64. Niers LE, Timmerman HM, Rijkers GT, et al. Identification of strong interleukin-10 inducing lactic acid bacteria which downregulate T helper type 2 cytokines. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(11):1481-1489.
65. Hessle C, Hanson LA, Wold AE. Lactobacilli from human gastrointestinal mucosa are strong stimulators of IL-12 production. *Clin Exp Immunol.* 1999;116(2):276-282.
66. Miettinen M, Matikainen S, Vuopio-Varkila J, et al. Lactobacilli and streptococci induce interleukin-12 (IL-12), IL-18, and gamma interferon production in human peripheral blood mononuclear cells. *Infect Immun.* 1998;66(12):6058-6062.
67. Paganelli R, Ciuffreda S, Verna N, et al. Probiotics and food-allergic diseases. *Allergy.* 2002;57(suppl 72):97-99.

68. Fukushima Y, Kawata Y, Mizumachi K, et al. Effect of bifidobacteria feeding on fecal flora and production of immunoglobulins in lactating mouse. *Int J Food Microbiol.* 1999;46(3):193-197.
69. Kirjavainen PV, Salminen SJ, Isolauri E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36(2):223-227.
70. Sato A, Hashiguchi M, Toda E, et al. CD11b+ Peyer's patch dendritic cells secrete IL-6 and induce IgA secretion from naive B cells. *J Immunol.* 2003;171(7):3684-3690.
71. Veckman V, Miettinen M, Pirhonen J, et al. Streptococcus pyogenes and Lactobacillus rhamnosus differentially induce maturation and production of Th1-type cytokines and chemokines in human monocyte-derived dendritic cells. *J Leukoc Biol.* 2004;75:764-771.
72. Yoshimura A, Lien E, Ingalls RR, et al. Cutting edge: recognition of Gram-positive bacterial cell wall components by the innate immune system occurs via Toll-like receptor 2. *J Immunol.* 1999;163(1):1-5.
73. Netea MG, Van der Meer JW, Kullberg BJ. Toll-like receptors as an escape mechanism from the host defense. Trends Microbiol. 2004;12(11):484-488.
74. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001;357(9262):1076-1079.
75. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(2):179-185.
76. Ling EM, Smith T, Nguyen XD, et al. Relation of CD41CD251 regulatory T-cell suppression of allergendriven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. *Lancet.* 2004;363(9409):608-615.
77. Kruisselbrink A, Heijne Den Bak-Glashouwer MJ, Havenith CE, et al. Recombinant Lactobacillus plantarum inhibits house dust mitespecific T-cell responses. *Clin Exp Immunol.* 2001;126(1):2-8.
78. Winkler P, Ghadimi D, Schrezenmeir J, Kraehenbuhl JP. Molecular and cellular basis of microflorahost interactions. *J Nutr.* 2007;137(3 suppl 2):756-772.
79. Isolauri E, Sütas Y, Kankaanpää P, et al. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(2 suppl):444-450.
80. Ghadimi D, Fölster-Holst R, de Vrese M, et al. Effects of probiotic bacteria and their genomic DNA on TH1/TH2-cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of healthy and allergic subjects *Immunobiology*. 2008;213(8):677-692.
81. Vaarala O. Immunological effects of probiotics with special reference to lactobacilli. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(12):1634-1640.
82. Adkinson NFJ, Bochner BS, Busse WW, Al E. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 7 ed. Philadelphia: Mosby; 2009.
83. Feleszko W, Jaworska J, Rha RD, Al E. Probioticinduced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:498-505.
84. Fink LN. Induction of regulatory T cells by probiotics: potential for treatment of allergy? *Clin Exp Allergy*. 2010;40(1):5-8.
85. Flinterman AE, Knol EF, van Ieperen-van Dijk AG, et al. Probiotics have a different immunomodulatory potential *in vitro* versus *ex vivo* upon oral administration in children with food allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;143(3):237-244.
86. Prescott SL, Dunstan JA, Hale J, et al. Clinical effects of probiotics are associated with increased interferon-gamma responses in very young children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(12):1557-1564.
87. Trautmann A, Akdis M, Schmid-Grendelmeier P, et al. Targeting keratinocyte apoptosis in the treatment of atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5):839-846.
88. Mucida D, Salek-Ardakani S. Regulation of TH17 cells in the mucosal surfaces. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(5):997-1003.
89. Lammers KM, Brigidi P, Vitali B, et al. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: Il-1 and IL-10 response in human peripheral blood mononucelar cells. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003;38(2):165-172.

90. Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, et al. Lactobacillus GG effect in increasing IFN-gamma production in infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(1):131-136.
91. Суворов А.Н. Микробиота человека и косметология. *Природа.* 2010;8:22-25.
92. Simmering R, Breves R. Pre- and probiotic cosmetics. *Hautarzt.* 2009;60:809-814.
93. Bockmuhl D, Jasoy C, Nieveler S, Scholtyssek R, Wadle A, Waldmann-laue M. Prebiotic cosmetics: an alternative to antibacterial products. *IFSSC Mag.* 2006;9:1-5.
94. Harmsen HJ, Gibson GR, Elfferich P, et al. Comparison of viable ell counts and fluorescence *in situ* hybridization using specific rRNA-based probes for the quantification of human feel bacteria. *FEMS Microbiol Lett.* 2000;183(1):125-129.
95. Holland KT, Bojar RA. Cosmetics. What is their influence on the skin microflora? *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(7):445-449.
96. Gueniche A, Benyacoub J, Philippe D, et al. Lactobacillus paracasei CNCM I-2116 (ST11) inhibits substance P-induced skin inflammation and accelerates skin barrier function recovery *in vitro*. *Eur J Dermatol.* 2010;20(6):731-777.
97. Xu Y, Fisher GJ. Ultraviolet (UV) light irradiation induced signal transduction in skin photoaging. *J Dermatol Sci.* 2005;1:1-8.
98. Rittié L, Fisher GJ. UV-light-induced signal cascades and skin aging. *Ageing Res Rev.* 2002;1(4):705-720.
99. Lin MY, Chang FJ. Antioxidative effect of intestinal bacteria Bifidobacterium longum ATCC 15708 and Lactobacillus acidophilus ATCC 4356. *Dig Dis Sci.* 2000;45(8):1617-1622.
100. Cinque B, Torre C, Melchiorre E. Use of Probiotics for Dermal Applications. In: LIONG, M.-T. (ed.) *Probiotics, Microbiology Monographs.* Verlag Berlin Heidelberg: Springer; 2011.
101. Shen Q, Zhang B, Xu R, et al. Antioxidant activity *in vitro* of the selenium-contained protein from the Se-enriched Bifidobacterium animalis 01. *Anaerobe.* 2010;16(4):380-386.
102. Peran L, Camuesco D, Comalada M, et al. Lactobacillus fermentum, a probiotic capable to release glutathione, prevents colonic inflammation in the TNBS model of rat colitis. *Int J Colorectal Dis.* 2006;21(8):737-746.
103. Kodali VP, Sen R. Antioxidant and free radical scavenging activities of an exopolysaccharide from a probiotic bacterium. *Biotechnol J.* 2008;3(2):245-251.
104. Di Marzio L, Russo FP, D'Alò S, et al. Apoptotic effects of selected strains of lactic acid bacteria on a human T leukemia cell line are associated with bacterial arginine deiminase and/or sphingomyelinase activities. *Nutr Cancer.* 2001;40(2):185-196.
105. De Simone C. *Use of bacteria endowed with arginine deiminase to induce apoptosis and/or reduce an inflammatory reaction and pharmaceutical or dietetic compositions containing such bacteria.* 2003.
106. Riccia DN, Bizzini F, Perilli MG, et al. Anti-inflammatory effects of Lactobacillus brevis (CD2) on periodontal disease. *Oral Dis.* 2007;13(4):376-385.
107. Baba H, Masuyama A, Takano T. Effects of Lactobacillus helveticus—fermented milk on the differentiation of cultured normal human epidermal keratinocytes. *J Dairy Sci.* 2006;89(6):2072-2075.
108. Tannis A. *The Future of Probiotics: Superbugs, Asthma, Oral Health and More.* Mississauga, Canada, Wiley; 2008.
109. Miyazaki K, Hanamizu T, Iizuka R, Chiba K. Bifidobacterium-fermented soy milk extract stimulates hylauronic acid production in human skin cells and hairless mouse skin. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2003;16(2):108-116.
110. Miyazaki K, Hanamizu T, Sone T, et al. Topical application of Bifidobacterium-fermented soy milk extract containing genistein and daidzein improves rheological and physiological properties of skin. *J Cosmet Sci.* 2004;55(5):473-479.
111. Weston S1, Halbert A, Richmond P, Prescott SL. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. Arch Dis Child. 2005 Sep;90(9):892-7. Epub 2005 Apr 29.
112. Sistek D., Kelly R., Wickens K., Stanley T., Fitzharris P., Crane J. Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children? Clin. Exp. Allergy. 2006;36:629–633.
113. Rosenfeldt V., Benfeldt E., Valerius N., Paerregaard A., Michaelsen K.F. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. J. Pediatr. 2004;145:612–616.

Глава 11

Возможности использования пробиотиков в программах реабилитации

Попова Е.Н., Орлова А.С., Пономарев А.Б., Авалуева Е Б., Барышникова Н.В., Бельмер С.В. Гасилина Т.В. Захаренко С.М. Зырянов С.К. Орлов С.В; Шульпекова Ю.О.

1. Введение

Медицинский или лечебный аспект реабилитации — восстановление здоровья пациента при помощи комплексного использования различных средств, направленных на максимальное восстановление нарушенных физиологических функций организма, а в случае невозможности достижения этого — развитие компенсаторных и заместительных функций.

В настоящее время существует два основных направления реабилитации:

— меры, направленные на повышение функциональной активности организма;

— восстановление функциональных резервов организма после заболеваний и последствий их лечения.

2. Использование пробиотиков для повышения функциональной активности организма

Использование пробиотиков и пребиотиков можно признать одной из наиболее перспективных мер, направленных на повышение функциональной активности организма. Однако эта цель может быть достигнута только при условии получения надежных доказательств по оценке эффективности конкретных пробиотических продуктов, базирующейся на адекватной и стандартизованной методологии, начиная со штаммов пробиотических микроорганизмов [1].

Широкое использование пробиотических бактерий для улучшения здоровья как детей, так и взрослых связано с прямым или косвенным влиянием на иммунную систему кишечника. Некоторые штаммы пробиотиков усиливают местный иммунитет посредством воздействия на клеточные рецепторы или с помощью прямой активации лимфоидных клеток. Помимо кишечной иммунной модуляции, пробиотики могут вызывать системные иммунные реакции, способствуя профилактике не только заболеваний ЖКТ.

Специфические пробиотические штаммы (*Lactobacillus* и *Bifidobacterium*) способны влиять как на локальный, так и на системный иммунный ответ и усиливать вакцинацию.

D. Paineau и соавт. изучали иммуномодулирующие свойства семи пробиотических штаммов. 83 здоровых добровольца в возрасте 18—62 лет потребляли 2×10^{10} КОЕ бактерий или плацебо (мальтодекстрин) в течение 3 нед. Через 7 и 14 дней испытуемым проводили оральную вакцинацию против холеры. В сыворотке крови определяли специфические IgA, IgG и IgM, а в слюне — IgA. В течение 3 нед уровень IgG в сыворотке крови увеличился под влиянием *B. lactis* Bl-04 и *L. acidophilus* по сравнению с контрольной группой (p=0,01). Показано, что эти штаммы пробиотиков продемонстрировали более быстрый иммунный ответ и могут применяться в качестве вспомогательных средств после оральной вакцинации [2].

Показано, что применение пробиотиков у здоровых людей, занимающихся спортом на непрофессиональной основе, позволяет улучшить процессы функционирования ЖКТ, нормализовать работу нервной системы, контролировать массу тела, повысить адаптационный потенциал сердечно-сосудистой системы и эффективность фитнес-тренировок, что позволяет рекомендовать пробиотические продукты в составе комплексного ведения лиц, занимающихся спортом на непрофессиональной основе [3].

Способность сокращать или предотвращать возникновение инфекционных заболеваний является важным преимуществом пробиотиков.

G. Leyer и соавт. изучали пробиотические эффекты на частоту развития простудных заболеваний и гриппа у здоровых детей в течение зимнего сезона. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 326 детей получали плацебо (n=104), *L. acidophilus* NCFM (n=110) или *L. acidophilus* NCFM в комбинации с *B. lactis* Bi-07 (n=112) 2 раза в день в течение 6 мес. По сравнению с группой плацебо применение одного из пробиотиков или их комбинации способствовало снижению у детей основной группы частоты возникновения лихорадки на 53,0% (p<0,008) и 72,7% (p<0,0009), кашля — на 41,4% (p<0,02) и 62,1% (p<0,005), насморка — на 28,2% (p<0,68) и 58,8% (p<0,03) соответственно. Частота всех симптомов значительно снизилась по сравнению с плацебо — на 32% (для одного штамма; p<0,002) и 48% (при комбинации; p<0,001). Применение пробиотиков приводило к снижению частоты простудных заболеваний по сравнению с плацебо на 68,4% (для одного штамма; p<0,0002) и 84,2% (для комбинации; p<0,0001). Авторы заключили, что ежедневное дополнительное применение пробиотиков в течение 6 мес — безопасный и эффективный способ снижения у детей частоты и длительности симптомов простудных заболеваний (лихорадки, насморка и кашля) [4].

R. Hemalatha и соавт. исследовали влияние пробиотиков на частоту возникновения диареи и лихорадки у 379 здоровых детей дошкольного возраста (2—5 лет), проживающих в городских трущобах Индии. Испытуемые получали либо один из двух пробиотиков (*Lactobacillus paracasei* LPC-37 или

Bifidobacterium lactis HN019), либо плацебо в течение 9 мес. Во время сезона дождей (в августе и сентябре) частота случаев диареи была достоверно выше у детей в группе плацебо (16,9%) по сравнению с группами *L. paracasei* LPC-37 (11,7%) и *B. lactis* HN019 (8,4%). Выявление лихорадки было значительно выше в августе месяце в группе плацебо (11,5%) по сравнению с группами, получавшими *L. paracasei* LPC-37 (7%) и *B. lactis* HN019 (7,3%). Содержание фекального IgA и сывороточного интерлейкина – ИЛ-8 – было значительно меньше в группе, получавшей *B. lactis*, по сравнению с плацебо [5].

Таким образом, пробиотики, содержащие штаммы *Lactobacillus paracasei* LPC-37, *L. acidophilus* NCFM и *Bifidobacterium lactis* HN019, *L. acidophilus* NCFM в комбинации с *B. lactis* Bi-07 эффективны как для здоровых лиц в программе повышения резистентности организма к инфекциям в целом, при повышенных физических нагрузках, неблагоприятных климатических условиях, в программе подготовки к вакцинации. Пробиотики могут назначаться в детских коллективах с целью повышения иммунитета, особенно в период эпидемии простудных заболеваний.

3. Восстановление функциональных резервов организма после заболеваний и последствий их лечения

3.1. Роль пробиотиков в восстановлении нормальной микрофлоры после лечения антибактериальными препаратами

Одной из актуальных проблем сегодня является восстановление организма после курса антибиотиков. Лечение современными средствами неизбежно снижает иммунитет и элиминирует практически всю полезную микрофлору кишечника, поэтому после курса антибиотиков широкого спектра действия необходимо восстановление организма. Изменение кишечной микробиоты встречается у подавляющего числа пациентов, получавших антибиотики. Дисбиоз кишечника, или «синдром интестинального избыточного микробного роста», относят к популяционно-значимым состояниям вследствие распространенности вне зависимости от причины назначения и типа антибактериального средства. Дисбактериоз возникает вследствие изменений пропорционального соотношения количества микроорганизмов, и, прежде всего, дефицита лакто- и бифидобактерий.

В Российском отраслевом стандарте «Протокол ведения больных. «Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004—2003) под дисбактериозом кишечника понимают клинико-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава микрофлоры кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств.

За рубежом для обозначения проблем дисбиоза кишечника чаще используют понятие «антибиотик-ассоциированной диареи» (ААД), близкие по сути к «синдрому интестинального избыточного микробного роста». Согласно данным J. Wistrom и соавт. (2001), ААД развивается у 4,9% пациентов, получавших антибиотикотерапию. По другим данным, ААД встречается приблизительно у 5—10% пациентов, получавших ампициллин, у 10—25% — комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой, у 15—20% — цефиксим и у 25% — другие антибиотики.

С целью коррекции дисбиоза кишечника и восстановления пациентов традиционно используют диетотерапию и биотерапевтические средства, включающие штаммы *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus (L.)* spp., *E. coli Nissle*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus thermophilus*. Следует отметить, что внутри пробиотиков принято выделять подгруппу биоэнтеросептиков — живых микроорганизмов, не встречающихся в составе микробиоты человека, но способных элиминировать оппортунистическую микробиоту кишечника (например, *Bacillus subtilis*, *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces cerevisiae*). Пребиотики также важны, так как стимулируют размножение нормобиоты кишечника человека (например, лактулоза, растительная клетчатка, пектин, низкомолекулярные органические кислоты, витамины).

Замещение нормальной микрофлоры после приема антибиотиков условно-патогенными и патогенными микроорганизмами приводит к снижению метаболизма углеводов и желчных кислот и развитию осмотической или секреторной диареи. Помимо этого, при угнетении нормальной микрофлоры активно размножаются условно-патогенные микроорганизмы: *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* [7—9].

Пробиотики эффективны при любых восстановительных мероприятиях по нормализации микрофлоры кишечника после приема антибиотиков [10—12]. Применение пробиотиков направлено на восстановление собственных лакто- и бифидобактерий в пищеварительном тракте. Пробиотики назначаются длительным курсом: полное восстановление после курса антибиотиков широкого спектра действия может занять 6—8 мес. Некоторые пробиотики в том числе имеют прямое антибактериальное и антитоксическое действие в отношении следующих микроорганизмов.

Доказаны следующие возможности пробиотиков для восстановления микросреды кишечника [12]:

— предотвращение адгезии чужеродных микробов — колонизационная резистентность (прямое и конкурентное элиминационное воздействие на патогенную флору — борьба за питание, факторы адгезии, рецепторы связывания и пр.);

— продукция антимикробных субстанций (лизоцима, проглютамата, пероксида);

— конкуренция за пищевые субстраты с патогенными бактериями;

— продукция цитопротективных веществ (аргинина, глутамина, полиаминов, короткоцепочечных жирных кислот (КЖК));

— ацидификация толстокишечного содержимого;

— стимуляция иммунного ответа на патогены (синтез секреторного IgA, IgG, повышение синтеза цитокинов макрофагами и Т-клетками, усиление фагоцитоза — хоминг-эффект);

— укрепление цитоскелета (экспрессия тропомиозина ТМ-5, синтез актина и окклюзина);

— снижение проницаемости сосудистых тканевых барьеров для токсических продуктов патогенных микроорганизмов (наиболее характерно для бифидобактерий);

— снижение проницаемости кишечного эпителия (фосфорилирование белка межклеточных соединений);

— повышение синтеза муцина (стимуляция гена MUC-3);

— стимуляция синтеза и активации рецептора эпителиального фактора роста;

— увеличение синтеза полиаминов;

— некоторые продукты метаболизма микроорганизмов, входящих в состав пробиотиков, — КЖК (масляная кислота), служат источником питания и энергии эпителиоцитов.

Штаммы, входящие в состав современных пробиотиков, включая препарат Бифиформ, проявляют свою активность восстановления микрофлоры кишечника и повышения защитных свойств слизистых оболочек на трех уровнях организма [13]:

1. Первый уровень — взаимодействие микроб—микроб: пробиотические бактерии ингибируют жизнедеятельность патогенных и потенциально патогенных штаммов в результате конкуренции за питательные вещества, а также способности продуцировать «бактериоцины» и другие субстраты с противомикробной активностью.

2. Второй уровень — взаимодействие микроб—эпителий пищеварительного тракта: бактерии, входящие в состав пробиотиков, препятствуют адгезии или вытесняют из рецепторов для адгезии патогенную или потенциально патогенную микрофлору, что обеспечивает колонизационную резистентность и повышает барьерную функцию СО, препятствуя транслокации кишечных бактерий во внутреннюю среду макроорганизма.

3. Третий уровень — чрезвычайно важный механизм действия пробиотиков (взаимодействие микроб—иммунная система): участие в активации защитных местных и общих иммунных реакций, а также формирование иммунологической толерантности макроорганизма.

Известно, что слизистая оболочка ЖКТ обладает собственной лимфоидной тканью и относится к одному из независимых компонентов иммунной системы, известной как ассоциированная с желудочно-кишечным трактом лимфоидная ткань (gut associated lymphoid tissue — GALT). При нормальном ее функционировании растворимые бактериальные субстраты и частички размером до 150 мкм, а также бактерии проникают в GALT двумя путями: в результате персорбции и за счет их транспортировки специальными М-клетками, расположенными в СО кишки в зоне лимфоидных фолликулов. В дальнейшем они вступают в контакт с образраспознающими рецепторами эпителиальных и иммунокомпетентных клеток, главным образом с Toll-подобными рецепторами (TLR — Toll-like receptors), распознающими экзогенные и эндогенные чужеродные субстанции. В результате посредством цепи последовательных биологических сигналов включается продукция широкого спектра медиаторов: провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, интерферонов, регуляторных пептидов процессов регенерации и апоптозов и др. [14, 15]. Бактериальные антигены вначале презентуются Т-хелперам (CD4) и макрофагам, которые инициируют синтез провоспалительных цитокинов. Последние одновременно с антигенами активируют незрелые В-лимфоциты с последующим созреванием и миграцией их из стенки кишки в лимфу, лимфатические узлы, селезенку, в которых происходят их активная пролиферация, созревание и трансформация в плазматические клетки, синтезирующие секреторный IgA (sIgA). В дальнейшем зрелые лимфоциты и плазматические клетки из лимфоидной ткани поступают в кровь и расселяются во всех слизистых оболочках организма, при этом до 80% их количества возвращается в желудочно-кишечный тракт (homing-effect), где они обеспечивают адекватный синтез sIgA и повышают колонизационную резистентность слизистых оболочек макроорганизма [16]. Аналогичные эффекты оказывают антигены нормальной микрофлоры, в том числе входящие в состав пробитиков [17, 18].

Эффективность применения пробиотиков в качестве средства для восстановления нарушений микрофлоры при ААД, согласно критериям доказательной медицины, имеет максимальный уровень доказательности А. Данные 22 метаанализов подтвердили, что пробиотики эффективны для предупреждения и восстановления флоры при ААД. Относительный риск (ОР) ААД при приеме пробиотиков против приема плацебо равен 0,3966 (95% ДИ (доверительный интервал) — 27—0,57) [19].

В последние несколько лет эффективность пробиотиков в коррекции и восстановительном лечении ААД была всесторонне исследована [6, 22—34]. На начальном этапе изучения в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) хорошего качества с похожими конечными точками были продемонстрированы положительные результаты, в

том числе в отношении тошноты, боли в животе и диареи [35—38]. В 2006 г. были опубликованы два важных метаанализа, первый включал 25 РКИ, а второй — 16 РКИ [39, 40]. Оба анализа подчеркивают важную роль пробиотиков в восстановлении нормальной микрофлоры кишечника и реабилитации пациентов при ААД. Есть сообщения о возможности лечения развившейся ААД большими дозами пробиотиков. S. Perskyp и L. Brandt (2000) установили, что нормальная человеческая микрофлора способна устранить поносы, вызванные *Cl. difficile*. Бактерицидное действие нормальной микрофлоры обеспечивает выздоровление более чем 95% больных ААД, ассоциированной с *Cl. difficile*. Она предупреждает появление хронической клостридиальной и другой инфекции, которая может вызвать у части больных хронические желудочно-кишечные расстройства.

Таким образом, проведение пробиотической терапии относится к доказанным мерам по восстановлению нормальной микрофлоры при ААД [20], позволяющей не только эффективно, но и безопасно обеспечить коррекцию здоровья пациентов, получавших антибактериальное лечение [21]. Реабилитационные мероприятия пробиотиками при приеме антибактериальных препаратов необходимо начинать как можно раньше, что доказано на основании улучшения клинических исходов (чаще всего связанного со снижением инфекций) для различных групп больных как амбулаторно, так и в госпитальных условиях, включая трансплантацию, обширные вмешательства на органах брюшной полости и тяжелые травмы (уровень С; N. Rayes, 2002).

Следует отметить, что в настоящее время в связи с разноречивостью данных литературы и гетерогенностью использованных бактериальных штаммов не могут быть даны клинические рекомендации к использованию пробиотиков для всех категорий реанимационных больных в целом. Также не могут быть даны рекомендации для использования пробиотиков у больных с тяжелым острым некротизирующим панкреатитом [41].

Некоторые факторы затрудняют изучение пробиотиков и усложняют проведение исследований, оценивающих эффективность этих препаратов [42—44]. Вероятно, наиболее важный из таких факторов — это тип пробиотиков и состав используемых препаратов. Следует ли использовать для профилактики один или несколько штаммов? Могут ли некоторые штаммы быть эффективнее других? B. Johnston и соавт. (2012) постарались ответить на эти вопросы в своем обзоре и продемонстрировали, что при применении нескольких штаммов для профилактики диареи, связанной с *Clostridium difficile*, отмеченный эффект был больше (ОР=0,25, 95% ДИ: 0,15—0,41), чем в исследованиях, в которых применялся один штамм (ОР=0,5, 95% ДИ: 0,29—0,846, (p=0,06) [45], что доказано и другими авторами [46].

На рынке представлены несколько штаммов пробиотиков, в том числе лактобактерии, бифидобактерии, сахаромицеты, палочковидные бактерии. R. Pattani и соавт. (2013) разделили исследования на группы в зависимости от типа пробиотика, при этом уменьшение частоты ААД и диареи, связанной с *Clostridium difficile*, сохранилось как при применении пробиотиков, преимущественно содержащих лактобактерии, так и препаратов, основанных на *S. boulardii* [47]. Отсутствие зависимости результатов от штамма объяснимо и биологически правдоподобно, поскольку положительное действие пробиотиков как минимум частично объясняется реколонизацией желудочно-кишечного тракта «нормальной» непатогенной флорой, а не специфичным действием какого-либо вида бактерий [48]. S. Hempel и соавт. (2012) более подробно проанализировали различные комбинации пробиотиков. В объединенном анализе 17 РКИ, в которых применялись *Lactobacillus*, ОР составил 0,64 (95% ДИ: 0,47—0,86), а NNT составляло 14. В 15 РКИ дрожжевых грибов (сахаромицетов) объединенный ОР составил 0,48 (95% ДИ: 0,35—0,65), NNT— 10 [49]. По данным трех более старых исследований, оценивавших *Enterococcus faecium*, ОР составлял 0,51 (95% ДИ: 0,38—0,68), aNNT было равно 12. Таким образом, анализ различных штаммов и типов пробиотиков показал, что положительный эффект сохраняется вне зависимости от рода и вида микроорганизмов.

Пробиотики эффективны для программ реабилитации в любом возрасте, хотя их эффективность у пожилых людей снижается [27]. В исследовании PLACIDE не удалось показать, что пробиотики предотвращают ААД и диарею, связанную с *Clostridium difficile*, у пациентов в возрасте 65 лет и старше. Авторы выбрали для исследования эту возрастную группу из-за ее предрасположенности к ААД [50]. S. Hempel и соавт. (2012) стратифицировали исследования метаанализа в зависимости от возраста пациентов. В 14 РКИ участвовали взрослые пациенты (возраст от 18 до 60 лет). Среди них эффект был положительным, ОР составлял 0,54 (95% ДИ: 0,34—0,85) [49]. С другой стороны, в трех РКИ с участием только пожилых пациентов объединенный ОР составлял 0,81 (95% ДИ: 0,40—1,63). Эти результаты совпадают с данными исследования PLACIDE и позволяют предположить, что пробиотики эффективны у взрослых пациентов, но, возможно, не в подгруппе пожилых пациентов.

С другой стороны, при последующем анализе литературы были найдены четыре дополнительных РКИ (помимо PLACIDE), в которых участвовали только пожилые пациенты [51, 52]. Во всех этих исследованиях в группе пробиотиков было показано статистически значимое предотвращение ААД. Самое крупное из этих исследований провели A. Stockenhuber и соавт. (2008), оно включало 678 пациентов в возрасте 65 лет и старше. Было обнаружено статистически значимое различие по ча-

стоте АДД между группами плацебо и активного препарата (17/340 по сравнению с63/338) [52]. Крупный метаанализ, объединивший все пять РКИ (4023 пациентов), показал статистически значимое различие в пользу группы пробиотиков (Z=3,58, p=0,0003) [53]. Однако, несмотря на узкую оцениваемую область, сохранялась значительная гетерогенность результатов (p<0,0001), что ставит под сомнение выводы метаанализа. Предполагают, что возрастные изменения могут повлиять на чувствительность желудочно-кишечного тракта к изменению кишечной флоры. По имеющимся исследованиям и метаанализам очень сложно определить необходимую длительность терапии, поскольку высокая гетерогенность исследований делает невозможным взвешенный анализ. Оценку также затрудняет то, что в большинстве публикаций точно не указан период наблюдения.

3.2. Клинические исследования пробиотиков при реабилитации пациентов со злокачественными заболеваниями

Опубликовано несколько клинических исследований пробиотиков в этой области, в том числе в РФ [54, 55], большая часть из которых проведена на маленькой выборке, и в некоторых из них перед началом исследования не были точно определены основные конечные точки [56—60]. В этих исследованиях применялись пробиотики, состоящие из одного или нескольких штаммов бактерий, и использовались различные показатели исходов. Имеющиеся доклинические данные и описанные клинические исследования должны послужить руководством для проведения новых тщательно спланированных исследований, которые будут лишены этих ограничений и позволят точно определить эффективность оцениваемого метода. Результаты исследований, проведенных надлежащим образом, могут изменить тактику при этой важной клинической проблеме. Ниже обобщены клинические исследования, указаны их вероятные ограничения и выделена важная информация, которую следует учитывать в будущих исследованиях.

С целью усовершенствования технологий лечения пациентов с раком легкого, получающих химиотерапию, была проведена работа по использованию пробиотиков как средства коррекции интестинального биотопа на фоне воздействия химиотерапии.

Больные получали первый цикл первой или второй линии химиотерапии. Был выбран 41 пациент с раком легкого. Пациенты основной группы (n=21) в течение 28 дней от начала курса химиотерапии получали пробиотический комплекс бифидо- и лактобактерий по 2 капсулы 2 раза в день. Пациенты контрольной группы (n=20) получали только химиотерапевтические препараты. Пациентам до и после лечения были проведены ми-

кробиологическое исследование фекалий и исследование метаболитов микроорганизмов в крови с помощью метода газожидкостной хроматографии — масс-спектрометрии.

Количество бифидобактерий в фекалиях было снижено у 73,1%, бактероидов — у 95,1%, кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью — у 80,4% пациентов. У 86% пациентов было обнаружено снижение уровня метаболитов бифидобактерий, у 93% — лактобактерий, у 90% — снижена общая микробная нагрузка и в крови обнаружены метаболиты патогенных микроорганизмов. На фоне курсов химиотерапии количественный состав облигатных микроорганизмов продолжал снижаться, в то время как после пробиотической поддержки уровень облигатных представителей просветной микробиоты сохранялся на прежнем уровне, а уровень метаболитов бифидобактерий в крови повысился у 52% пациентов.

Таким образом, назначение пробиотических препаратов на фоне курса химиотерапии предотвращает негативные изменения в микробиоценозе кишечника за счет поддержания исходного количества облигатных представителей как внутрипросветной, так и пристеночной микрофлоры кишечника [61].

Энтерит, вызванный химиотерапией

P. Osterlund и соавт. (2007) из Швеции провели проспективное открытое рандомизированное исследование, оценивающее пробиотики для профилактики диареи, вызванной химиотерапией [56]. 150 пациентов с колоректальным раком, которым после операции проводилась химиотерапия, основанная на 5-фторурациле, были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы, получавшие и не получавшие пробиотики с *L. rhamnosus GG* (ATCC 53103, Gefilus, Valio Ltd, Хельсинки, Финляндия) в дозе 10^{10} 2 раза в сутки в течение 24 нед во время адъювантной терапии. Следует отметить, что 26% пациентов одновременно получали лучевую терапию (ЛТ) области таза. Первичная конечная точка, диарея 3-й или 4-й степени выраженности в соответствии с Общей терминологией критериев нежелательных явлений (CTCAE) Национального института онкологии США (NCI) (NCI-CTCAE) версии 2, возникла у 22 и 37% пациентов, получавших и не получавших пробиотики, соответственно (p=0,027). Госпитализация в связи с токсическими эффектами со стороны кишечника потребовалась 8 и 22% пациентов, получавших и не получавших пробиотики, соответственно (p=0,021). Из-за токсического действия на кишечник доза химиотерапевтического препарата была снижена у 21% по сравнению с 47% пациентов, получавших и не получавших пробиотики, соответственно (p=0,0008). В исследовании отмечались отличная приверженность пациентов терапии и безопасность лечения, все

участники завершили запланированную терапию пробиотиками. Основное ограничение этого исследования — отсутствие маскирования и использования плацебо в контрольной группе.

Доказана связь расстройств кишечной микробиоты и прогрессирующего развития колоректального рака. Микробиологические нарушения неминуемо ведут к дефектам противоопухолевой и противоинфекционной защиты. Периоперационная антибиотикопрофилактика, применяемая при всех хирургических вмешательствах на толстой и прямой кишке, и этиотропное лечение гнойных осложнений усугубляют расстройства микробиоценоза ЖКТ, исходно имеющиеся у большинства больных колоректальным раком.

Уже продемонстрирована способность пробиотиков снижать частоту и выраженность послеоперационных инфекционных осложнений у онкологических больных, в частности у пациентов с раком желчных путей [62]. Пробиотики снижали частоту инфекционных осложнений и у оперированных больных колоректальным раком [63, 64]. Доказана целесообразность комбинирования пробиотических и иммунотропных средств для предотвращения послеоперационных осложнений у пациентов с колоректальным раком и карциномой мочевого пузыря [65].

Лучевой энтерит

E. Salminen и соавт. провели в Швеции небольшое пилотное проспективное рандомизированное исследование [57]. 24 пациентки, которым проводилась лучевая терапия (ЛТ) области таза по поводу гинекологических злокачественных новообразований, были рандомизированы в группы, которые получали ежедневно консультации по питанию и ферментированное молоко, содержащее не менее 2×10^9 живых бактерий *L. acidophilus*, либо только консультации по питанию. Терапию пробиотиками начали за 5 дней до ЛТ и закончили через 10 дней после ее завершения. У пациенток, получавших пробиотики, статистически значимо уменьшились частота диареи и применение противодиарейных препаратов, но сохранялся повышенный метеоризм.

P. Delia и соавт. провели крупное проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое одноцентровое рандомизированное исследование в Италии с целью оценить роль пробиотиков в профилактике острой диареи, вызванной лучевой терапией. Это исследование опубликовано дважды [58, 59]. 490 пациентов, которым проводилась послеоперационная ЛТ по поводу колоректального рака или рака шейки матки, были рандомизированы в группы, получавшие саше с VSL#3® или плацебо 3 раза в день в течение ЛТ. Саше VSL#3 содержали $4{,}5\times10^{11}$/г живых лиофилизованных бактерий, в том числе четыре штамма *Lactobacilli*, три штамма *Bifidobacteria*

и один штамм *Streptococcus*. Было отмечено значимое уменьшение общей частоты диареи, диареи 3-й или 4-й степени по классификации ВОЗ, количества дефекаций в сутки.

J. Giralt и соавт. провели многоцентровое проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в Испании [60]. 85 пациенток, которым в связи с раком шейки матки или эндометрия проводилась ЛТ области таза вместе с химиотерапией или без нее, были рандомизированы в группы, получавшие питьевой йогурт, содержащий *L. casei* в дозе 10^8 КОЕ/г, или плацебо 3 раза в сутки за 1 нед до лучевой терапии и во время нее. Две группы статистически значимо не различались по комбинированной первичной конечной точке, которая состояла из случаев диареи в соответствии с классификацией NCICTCAE версии 2 и необходимости приема лоперамида (p=0,6). Авторы предположили, что отрицательные результаты этого исследования могут быть связаны с составом препарата пробиотиков, использованием йогурта в качестве среды для препарата или относительно низкой дозой микроорганизмов [66].

I. Chitipanarux и соавт. провели проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование в Таиланде. 63 пациентки, которым проводились лучевая терапия области таза и еженедельное введение цисплатина в связи с раком шейки матки, были рандомизированы в группы, получавшие по 10^9 единиц *L. acidophilus и B. bifidum* [67]. В исследовании еженедельно брали образцы стула и оценивали его консистенцию в лаборатории по объективным критериям. Первичная конечная точка, диарея 2-й или 3-й степени по классификации NCI-CTCAE версии 2.0, была отмечена у 45 и 9% пациенток, получавших плацебо и пробиотики, соответственно (p=0,002). Необходимость приема противодиарейных препаратов возникла у 32 и 9% пациенток, получавших плацебо и пробиотики, соответственно (p=0,03). По данным еженедельной оценки, жидкий стул возник у 65% пациенток, получавших плацебо, по сравнению с 19% пациенток, получавших пробиотик (p<0,001).

Позднее M. Demers и соавт. (2014) из Канады опубликовали двойное слепое контролируемое рандомизированное исследование с участием 229 пациентов, которые получали пробиотик во время лучевой терапии области таза [68]. В качестве пробиотика использовался коммерчески доступный комбинированный препарат (*L. acidophilus-361* и *B. longum*). В исследовании было три группы: плацебо, группа пробиотика в стандартной дозе ($1{,}3\times10^9$ КОЕ, 1×10^9 бифидобактерий, $0{,}3\times10^9$ лактобактерий) 2 раза в сутки и группа пробиотика в высокой дозе (10×10^9 КОЕ) 2 раза в сутки. Исследуемая терапия начиналась в 1-й день лучевой терапии, первичной конечной точкой была способность предотвратить или отсрочить диарею умеренной или выраженной степени.

Терапия лучевого энтерита

H. Urbancsek и соавт. (2001) провели проспективное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в Венгрии для оценки пробиотиков в качестве резервной терапии острого лучевого энтерита [69]. 206 пациентов с диареей легкой или умеренной степени выраженности, возникшей в течение 4 нед после завершения ЛТ области таза, были рандомизированы в группы, получавшие саше с плацебо или пробиотиками (*L. rhamnosus* в дозе $1{,}5\times10^9$ КОЕ 3 раза в сутки). Длительность приема составляла до 7 дней. Первичная конечная точка, необходимость резервной терапии по поводу диареи, регистрировалась у 48% по сравнению с 35% пациентов, получавших плацебо или пробиотик, соответственно (p=0,064). В группе пробиотиков отмечены положительные тенденции в отношении дополнительных конечных точек, в том числе количества дефекаций в сутки, и невалидированной конечной точки «консистенция стула», оцененной исследователем.

Во всех описанных исследованиях препараты пробиотиков хорошо переносились, и новой информации по безопасности выявлено не было. В частности, у пациентов со злокачественными заболеваниями, получавших пробиотики во время терапии, не отмечено случаев бактериемии. Хотя эти результаты обнадеживают, уровень представления данных в некоторых исследованиях ставит под сомнение качество сбора информации о нежелательных явлениях, связанных с пробиотиками. В последнее время проводятся исследования по моделированию эффектов пробиотиков путем выделения активных компонентов или продуктов метаболизма, обладающих цитопротективным действием [70, 71].

Очевидно, что не все пробиотики действуют одинаково и что виды бактерий, эффективные при одном заболевании, могут быть неэффективны при другом [72]. При мукозите, связанном с цитотоксической терапией, доклинические и клинические исследования подтверждают эффективность пробиотиков, содержащих лактобактерии. Препараты, состоящие только из бифидобактерий, не оценивались, но препараты, содержащие преимущественно бифидобактерии, не влияли на конечные точки в исследованиях у человека [69]. В одном доклиническом исследовании часто используемый пробиотик, содержащий бифидобактерии, не защищал от повреждающего действия лучевой терапии [71]. Пока не ясно, синергизм или антагонизм эффектов проявляется при добавлении бифидобактерий к пробиотику, содержащему *Lactobacillus* в достаточной дозе [72].

Штамм *Lactobacillus rhamnosus GG* является наиболее перспективным для изучения в исследованиях следующей стадии. Тому есть несколько причин: этот штамм широко распространен на рынке, имеет доказанную

безопасность, доказанную эффективность на доклинических моделях и положительные результаты в исследованиях у человека. Целевой диапазон доз пробиотиков с *Lactobacillus*, по-видимому, составляет от 1×10^9 до 2×10^{10} КОЕ, хотя увеличение дозы не всегда сопровождается увеличением эффективности [71].

Применение пробиотиков имеет существенные преимущества для повышения резистентности организма к негативным последствиям антибактериальной терапии и особенно со стороны пищеварительного тракта. Для успеха пробиотической терапии необходимо, чтобы пробиотик был «защищен» от внешних воздействий специальной лекарственной формой, применялся (по показаниям) на фоне селективной деконтаминации и представлял собой штаммы нормобиоты, максимально совместимые с резидентными штаммами и местной иммунной системой пациента. А также эффективность пробиотиков будет усиливаться за счет комбинирования с пребиотическими средствами.

По-видимому, наиболее эффективный и предпочтительный способ применения пробиотиков — это прием их в виде таблетированных форм, капсул. В одном исследовании препарат пробиотиков в виде йогурта был признан нежелательным, поскольку вызывал метеоризм [57]. Кроме того, есть основания для использования синбиотиков (препаратов, содержащих пробиотик вместе с пребиотиком, способствующим росту пробиотических микроорганизмов). Например, в небольшой когорте пациентов, страдающих раком предстательной железы, было показано, что применение синбиотика, содержащего *L. reuteri* и растворимые волокна, уменьшает симптомы проктита и улучшает качество жизни [73].

3.3. Применение пробиотиков при приеме цитостатиков

Большинство работ, посвященных применению пробиотиков на фоне приема цитостатиков, были проведены на животных моделях. В исследовании E. Southcott и соавт. (2008) оценивались изменения в тонком кишечнике после приема йогурта, содержащего пробиотики, на фоне мукозита, вызванного метатрексатом. Авторы сделали вывод, что йогурт из овечьего молока, содержащий *Lactobacillus bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus*, сохраняет барьерную функцию слизистой оболочки, улучшает проницаемость эпителия кишечника, увеличивает активность сахарозы и лактазы в щеточной кайме и сохраняет архитектуру ткани при воспалении слизистой оболочки тонкого кишечника, вызванном метатрексатом. Йогурт из коровьего молока, содержащий *Lactobacillus johnsonii*, с такой же эффективностью сохранял целостность слизистой оболочки, но в меньшей степени влиял на ее работу, оцениваемую по активности ферментов в щеточной кайме. Снижение актив-

ности ферментов в щеточной кайме используется как показатель повреждения эпителия тонкого кишечника [74]. Йогурт из овечьего молока повышает активность сахарозы в тощей кишке у крыс, получавших метотрексат, но это повышение было минимальным по сравнению с крысами контрольной группы, получавшими физиологический раствор, что указывает на неполную защиту тонкого кишечника от повреждения, вызванного метотрексатом. Интересно отметить, что в этом исследовании активность лактазы увеличилась через 5 дней после приема метотрексата. Отмечено, что концентрация лактазы максимальна в начальных стадиях образования кишечного эпителия [75, 76]. Следовательно, повышение активности лактазы, отмеченное после приема метотрексата и йогуртов, содержащих пробиотики, может свидетельствовать о начале восстановления слизистой оболочки. Активность сахарозы тесно связана с восстановлением энтероцитов и ворсинок после терапии метотрексатом [77]. Недавнее исследование K. Tooley и соавт. (2006) показало, что *Streptococcus thermophilus* в дозе 10^9 КОЕ/мл частично снижает проявления мукозита в эксперименте [77]. Эти результаты были подтверждены в дыхательном тесте с анализом содержания сахарозы, меченной ^{13}C, которая используется как биомаркер гистологических параметров и повреждения слизистой оболочки.

Описанные данные позволяют предположить, что более высокие дозы пробиотиков могут ускорить заживление и восстановление после химиотерапии. Обогащение продуктов пробиотиками, содержащими *Lactobacillus bulcaricus* и *Streptococcus thermophilus*, можно рассматривать как способ поддержания резистенности кишечника к повреждающим эффектам цитостатиков у пациентов со злокачественными заболеваниями, которым проводится химиотерапия.

4. Заключение

Таким образом, в группе мер медицинской реабилитации, включающей этапную систему лечебно-профилактических мероприятий, пробиотики следует отнести к эффективным фармакологическим способам поддержания и восстановления баланса кишечной микробиоты и повышения функциональной активности организма у здоровых людей и больных с последствиями антибактериального лечения, онкологическими заболеваниями, при приеме цитостатических препаратов.

На основании изученного материала сделаны выводы:

1. Эффективность у здоровых взрослых и детей доказана для *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus paracasei* LPC-37, *L. acidophilus* NCFM, и *Bifidobacterium lactis* HN019, *L. acidophilus* NCFM в комбинации с *B. lactis* Bi-07 [2—7]. Установлено, что пробиотики снижают частоту эпи-

зодов ОРВИ, улучшают общее состояние организма за счет нормализации кишечной микробиоты.

2. Второй аспект реабилитационных мероприятий — восстановление после различных заболеваний как терапевтического, так и хирургического профиля — имеет на сегодняшний день обширную доказательную базу. В настоящее время доказана взаимосвязь приема антибиотиков [11, 22, 27, 53], цитостатиков, а также химио-, лучевой и радиотерапии [55, 56—58, 61, 68] с нарушениями микробиоты в ЖКТ.

3. Имеющиеся доклинические и клинические данные подтверждают безопасность и эффективность *Lactobacillus acidophilus* и *Streptococcus thermophilus*, комбинаций *L. acidophilus* NCFM с *B. lactis* Bi-07 при ААД, мукозите, вызванном лучевой и химиотерапией, а также других состояниях **(см. таблицу)**.

4. По данным проведенного нами анализа литературы, на ближайшие годы пробиотики по-прежнему останутся наиболее часто применяемыми в программах реабилитации. Дальнейшие клинические исследования по изучению безопасности и эффективности пробиотиков при лечении ААД и мукозите, вызванном лучевой и химиотерапией, является одним из наиболее перспективных направлений. Полученные данные РКИ позволят перевести применение пробиотиков при реабилитации онкологических пациентов из области гипотез в признанную клиническую практику.

Штамм, доза	Авторы	Число больных	Курс	Достоверное улучшение
Антибиотик-ассоциированная диарея				
Lactobacillus acidophilus (CUL60 и CUL21) *Bifidobacterium* (*B. bifidum* CUL20 и *B lactis* CUL34), 6×10^{10} КОЕ/д	S. Allen и соавт. [53]	2981	21 день	Нормализация частоты стула
Saccharomyces cerevisiae (*boulardii*) lyo, 226 мг/д	S. Lewis и соавт. [30]	69	5—10 дней	Нормализация частоты стула
Bacillus licheniformis, 1,5—10^9 КОЕ/д	D. Li и соавт. [31]	247	14 дней и более	Нормализация частоты стула
Lactobacillus acidophilus and *Bifidobacterium bifidum* (Cultech strains), 2—10^{10} КОЕ/д	S. Plummer и соавт. [32]	138	20 дней	Нормализация частоты стула
Lactobacillus acidophilus Florajen), 6—10^9 КОЕ/д	N. Safdar и соавт. [33]	40	14 дней	Нормализация частоты стула
Lactobacillus casei Shirota strain, 130 мл/день	K. Wright и соавт. [34]	87	29 дней	Нормализация частоты стула
Воспаление, индуцированное химио- и лучевой терапией				
Lactobacillus acidophilus в ферментированном молоке	E. Salminen и соавт. [57]	24	6 нед	Снижение частоты диареи
Antibiophilus	H. Urbancsek и соавт. [69]	205	—	Отсутствие статистических различий по сравнению с плацебо
VSL#3 (*L. casei, L. plantarum, L. acidophilus, L. delbruekii* subsp *bulgaricus, B. longum, B. breve, B. infantis, Streptococcus salivarius* subsp *Thermophilus*)	P. Delia и соавт. [59]	490	1 нед после каждого курса лучевой терапии, 1 мес после окончания терапии	Снижение частоты диареи, индуцированной лучевой нагрузкой
Lactobacillus casei DN-114001, 2×10^9 КОЕ/д	J. Giralt и соавт. [60]	85	2 нед	Отсутствие статистических различий по сравнению с плацебо
Lactobacillus casei DN-114001, 2×10^9 КОЕ/д	I. Chitapanarux и соавт. [67]	63	7 дней до лучевой терапии и каждый день во время лучевой терапии	Снижение частоты диареи у ⅔ пациентов
Lactobacillus rhamnosus	P. Osterlund и соавт. [56]	150	В течение всего курса химиотерапии	Снижение частоты диареи

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шевелева С.А. Медико-биологические требования к пробиотическим продуктам и биологически активным добавкам к пище. *Инфекционные болезни*. 2004;2(3):86-91.
2. Paineau D, Carcano D, Leyer G, et al. Effects of seven potential probiotic strains on specific immune responses in healthy adults: a double-blind, randomized, controlled trial. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2008.
3. Кузнецова Е.Н., Плоскирева А.А., Мерзляков М.Ю. и др. Результаты исследования эффективности и безопасности применения пробиотиков при регулярных физических нагрузках у здоровых добровольцев. *Вестник новых медицинских технологий*. 2016;4:178-182.
4. Leyer GJ, Li S, Mubasher ME, et al. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. *Pediatrics*. 2009;124:172-179.
5. Hemalatha R, Ouwehand AC, Forssten SD, et al. A Community-based Randomized Double Blind Controlled Trial of Lactobacillus paracasei and Bifidobacterium lactis on Reducing Risk for Diarrhea and Fever in Preschool Children in an Urban Slum in India. *Eur J Nutr Food Safety*. 2014.
6. Барышникова Н., Белоусова Л. Антибиотики и пробиотики: обеспечение эффективности и безопасности. *Врач*. 2012;1:26-28.
7. John G. Bartlett antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*. 2002;346:5.
8. Gorkiewicz G. Nosocomial and antibiotic-associated diarrhoea caused by organisms other than Clostridium difficile. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33(suppl 1):37-4.
9. Brito GA, Carneiro-Filho B, Oria RB, et al. Clostridium difficile toxin A induces intestinal epithelial cell apoptosis and damage: role of Gln and Ala-Gln in toxin A effects. *Dig Dis Sci*. 2005;50(7):1271-1278.
10. De Vrese M, Philippe R. Marteau Probiotics and Prebiotics: Effects on Diarrhea. *J Nutr*. 2007;137:803-811.
11. WcFarland LV. Evidence-based review of probiotics for antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. *Anaerobe*. 2009;15(6):274-280. Epub 2009 Oct 13.
12. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Холин С.И. Пробиотики в лечении диарейного синдрома. *Фарматека*. 2008;13:36-41.
13. Rambaud JC, Buts JP, Corthier G, Flourie B. *Gut microflora. Digestive physiology and pathologe*. Paris: John Libbey Eurotext; 2006.
14. Хаитов Р.М., Пащенков М.В., Пинегин Б.В. Роль паттернраспознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете. *Иммунология*. 2009;1:66-76.
15. Round JL, Lee SM, Li J, et al. The toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science*. 2011;332:974-977.
16. Rose S. *Gastrointestinal and Hepatobiliary pathophysiology*. Madison: Fence Greek Publishing LLC; 1998.
17. Бондаренко В.М. Молекулярно-клеточные механизмы терапевтического действия пробиотических препаратов. *Фарматека*. 2010;2(196):26-32.
18. Abrea MT, Fukata M, Arditi M. TLR signaling in the gut in health and disease. *J Immunol*. 2005;74(8):4453-4460.
19. D'Souza AL, et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. BMJ. 2002;324(7350):1361.
20. Wolvers D, Antoine JM, Myllyluma E, Schrezenmeir J, Szajewska H, Rijkers GT. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of infections by probiotics. *J Nutr*. 2010;140(3):698-712.
21. Костенко М.Б., Ливзан М.А. Место пробиотической терапии в лечении и профилактике антибиотик-ассоциированной диареи. *Лечащий врач*. 2010;10:83-84.
22. Гасилина Т.В., Бельмер С.В. Механизмы развития и пути коррекции антибиотик-ассоциированной диареи. *Лечащий врач*. 2014;6:14.
23. Can M, Beşirbellioglu BA, Avci IY, et al. Prophylactic Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a prospective study. *Med Sci Monit*. 2006;12:119-122.

24. Cimperman L, Bayless G, Best K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of Lactobacillus reuteri ATCC 55730 for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in hospitalized adults. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45:785-789.
25. Pozzoni P, Riva A, Bellatorre AG, et al. Saccharomyces boulardii for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult hospitalized patients: a single-center, randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:922-931.
26. Sampalis J, Psaradellis E, Rampakakis E. Efficacy of BIO K+ CL1285 in the reduction of antibiotic-associated diarrhea — a placebo controlled double-blind randomized, multi-center study. *Arch Med Sci.* 2010;6:56-64.
27. Song HJ, Kim JY, Jung SA, et al. Effect of probiotic Lactobacillus (Lacidofil cap) for the prevention of antibioticassociated diarrhea: a prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *J Korean Med Sci.* 2010;25:1784-1791.
28. Thomas MR, Litin SC, Osmon DR, et al. Lack of effect of Lactobacillus GG on antibioticassociated diarrhea: a randomized, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:883-889.
29. Wenus C, Goll R, Loken EB, et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea by a fermented probiotic milk drink. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62:299-301.
30. Lewis SJ, Potts LF, Barry RE. The lack of therapeutic effect of Saccharomyces boulardii in the prevention of antibioticrelateddiarrhoea in elderly patients. *J Infect.* 1998;36:171-174.
31. Li D, Wang H, Tan M, Shao Y. Use of probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea in elderly patients. *Chin J Gastroenterol.* 2010;15:154-156.
32. Plummer S, Weaver MA, Harris JC, Dee P, Hunter J. Clostridium difficile pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of C. difficile diarrhoea. *Int Microbiol.* 2004;7:59-62.
33. Safdar N, Barigala R, Said A, McKinley L. Feasibility and tolerability of probiotics for prevention of antibioticassociateddiarrhoea in hospitalized US military veterans. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33:663-668.
34. Wright K, Wright H, Murray M. Probiotic treatment for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in geriatric patients: a multicentrerandomised controlled pilot study. *Aust J Ageing.* 2014;34:38-42.
35. Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, et al. The effect of oral administration of Lactobacillus GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during Helicobacter pylori eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:163-169.
36. Cremonini F, Di Caro S, Covino M, et al. Effect of different probiotic preparations on antihelicobacter pylori therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2744-2749.
37. Myllyluoma E, Veijola L, Ahlroos T, et al. Probiotic supplementation improves tolerance to Helicobacter pylori eradication therapy — a placebo-controlled, double-blind randomized pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:1263-1272.
38. Nista EC, Candelli M, Cremonini F, et al. Bacillus clausii therapy to reduce side-effects of anti-Helicobacter pylori treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:1181-1188.
39. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:812-822.
40. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, et al. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:374-382.
41. Полевиченко Е.В. Развитие принципов доказательной медицины в области клинического питания: новые клинические рекомендации (2009). *Лечащий врач.* 2009;9:63-65.
42. Зырянов С.К., Галеева Ж.А., Белоусов Ю.Б. Пробиотики, пребиотики и антибиотик-ассоциированная диарея: правда и мифы. *Практическая пульмонология.* 2015;2:38-40.
43. Зырянов С.К., Галеева Ж.А., Белоусов Ю.Б. Пробиотики и пребиотики при антибиотик-ассоциированной диарее: что доказано? *Лекарственный вестник.* 2016;10:2(62):16-18.

44. Шульпекова Ю.О. Диарея, ассоциированная с приемом антибиотиков, и пробиотики для ее профилактики и лечения. *РМЖ*. 2010;18:2:82-85.
45. Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157:878-888.
46. Sun X, Briel M, Walter SD, Guyatt GH. Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. *BMJ*. 2010;340:117.
47. Pattani R, Palda VA, Hwang SW, Shah PS. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis. *Open Med*. 2013;7:56-67.
48. Bengmark S. Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. *Gut*. 1998;42:2-7.
49. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;307:1959-1969.
50. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*. 2002;346:334-339.
51. Beniwal RS, Arena VC, Thomas L, et al. A randomized trial of yogurt for prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis Sci*. 2003;48:2077-2082.
52. Stockenhuber A, Kamhuber C, Leeb G, et al. Preventing antibiotic associated diarrhoea using a probiotic Lactobacillus casei preparation. *Gut*. 2008;57(suppl II):20.
53. Allen SJ, Wareham K, Wang D, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibioticassociateddiarrhoea and Clostridium difficile diarrhoeain older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2013;382:1249-1257.
54. Серкова М.Ю., Авалуева Е.Б., Орлов С.В. Пробиотики как средство коррекции интестинального биотопа на фоне воздействия химиотерапии у пациентов с раком легкого. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;5(105):81.
55. Серкова М.Ю., Авалуева Е.Б., Павлова Е.Ю., Орлов С.В. Коррекция пробиотиками дигестивных расстройств у получающих химиотерапию больных раком легкого. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;2(138):71-76.
56. Osterlund P, Ruotsalainen T, Korpela R, et al. Lactobacillus supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study. *Br J Cancer*. 2007;97:1028-1034.
57. Salminen E, Elomaa I, Minkkinen J, et al. Preservation of intestinal integrity during radiotherapy using live Lactobacillus acidophilus cultures. *Clin Radiol*. 1988;39:435-437.
58. Delia P, Sansotta G, Donato V, et al. Prevention of radiation-induced diarrhea with the use of VSL#3, a new high-potency probiotic preparation. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2150-2152.
59. Delia P, Sansotta G, Donato V, et al. Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea. *World J Gastroenterol*. 2007;13:912-915.
60. Giralt J, Regadera JP, Verges R, et al. Effects of Probiotic Lactobacillus Casei DN-114 001 in Prevention of Radiation-Induced Diarrhea: Results from Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Nutritional Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:1213-1219.
61. Серкова М.Ю., Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б. и др. Кишечный биотоп у пациентов с раком легкого, получающих химиотерапию. *Проблемы медицинской микологии*. 2014;4:8-12.
62. Kanazawa H, Nagino M, Kamiya S, et al. Synbiotics reduce postoperative infectious complications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy. *Langenbecks Arch Surg*. 2005;390:104-113.
63. Соколов А.А., Митрохин С.Д., Амерханова А.М. и др. Профилактика госпитальных гнойно-септических инфекций у больных колоректальным раком. *Российский онкологический журнал*. 2008;3:15-17.
64. Liu ZH, Huang MJ, Zhang XW, et al. The effects of perioperative probiotic treatment on serum zonulin concentration and subsequent postoperative infectious complications after colorectal cancer surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2012.

65. Митрохин С.Д. Концепция профилактики инфекций области хирургического вмешательства у онкологических больных с использованием иммунобиологических препаратов. *Русский медицинский журнал*. 2011;32:2032-2037.
66. Fuccio L, Guido A, Eusebi LH, et al. Effects of probiotics for the prevention and treatment of radiation-induced diarrhea. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:506-513.
67. Chitapanarux I, Chitapanarux T, Traisathit P, et al. Randomized controlled trial of live lactobacillus acidophilus plus bifidobacteriumbifidum in prophylaxis of diarrhea during radiotherapy in cervical cancer patients. *Radiat Oncol.* 2010;5:31.
68. Demers M, Dagnault A, Desjardins J. A randomized double-blind controlled trial: impact of probiotics on diarrhea in patients treated with pelvic radiation. *Clin Nutr.* 2014;33:761-767.
69. Urbancsek H, Kazar T, Mezes I, Neumann K. Results of a double-blind, randomized study to evaluate the efficacy and safety of Antibiophilus in patients with radiation-induced diarrhoea. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:391-396.
70. Burdelya LG, Krivokrysenko VI, Tallant TC, et al. An agonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models. *Science.* 2008;320:226-230.
71. Ciorba MA, Riehl TE, et al. Lactobacillus probiotic protects intestinal epithelium from radiation injury in a TLR-2/cyclo-oxygenase-2-dependent manner. *Gut.* 2012;61:829-838.
72. Ciorba MA. A Gastroenterologist's Guide to Probiotics. A concise and practical review on the use of probiotics for gastrointestinal disease and symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:960-968.
73. Nascimento M, Aguilar-Nascimento JE, Caporossi C, et al. Efficacy of synbiotics to reduce acute radiation proctitis symptoms and improve quality of life: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90:289-295.
74. Pelton NS, Tivey DR, Howarth GS, et al. A novel breath test for the non-invasive assessment of small intestinal mucosal injury following methotrexate administration in the rat. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39:1015-1016.
75. Lee MF, Russell RM, Montgomery RK, Krasinski SD. Total intestinal lactase and sucrase activities are reduced in aged rats. *J Nutr.* 1997;127:1382-1387.
76. Jang I, Jung K, Cho J. Influence of age on duodenal brush border membrane and specific activities of brush border membrane enzymes in Wistar rats. *Exp Anim*. 2000;49:281-287.
77. Tooley KL, Howarth GS, Lymn K, et al. Oral ingestion of Streptococcus thermophilus diminishes severity of small intestinal mucositis in methotrexate treated rats. *Cancer Biol Ther.* 2006;5:593-600.

Микробиота
Монография под редакцией Е.Л. Никонова и Е.Н. Поповой

Оригинал-макет изготовлен Издательством «Медиа Сфера»

Дизайн обложки и верстка Архипова Е.М.
Компьютерный набор Ненашева О.В.
Корректура Федорова В.И., Петушкова Г.Л.
ISBN 978-5-89084-058-5

Подписано в печать 05.06.2019
Формат 60x90 1/16
Тираж 750 экз.
Усл. печ. л. 16
Заказ 319
Отпечатано в ООО«Компания Полиграфмастер»

Для заметок

Для заметок