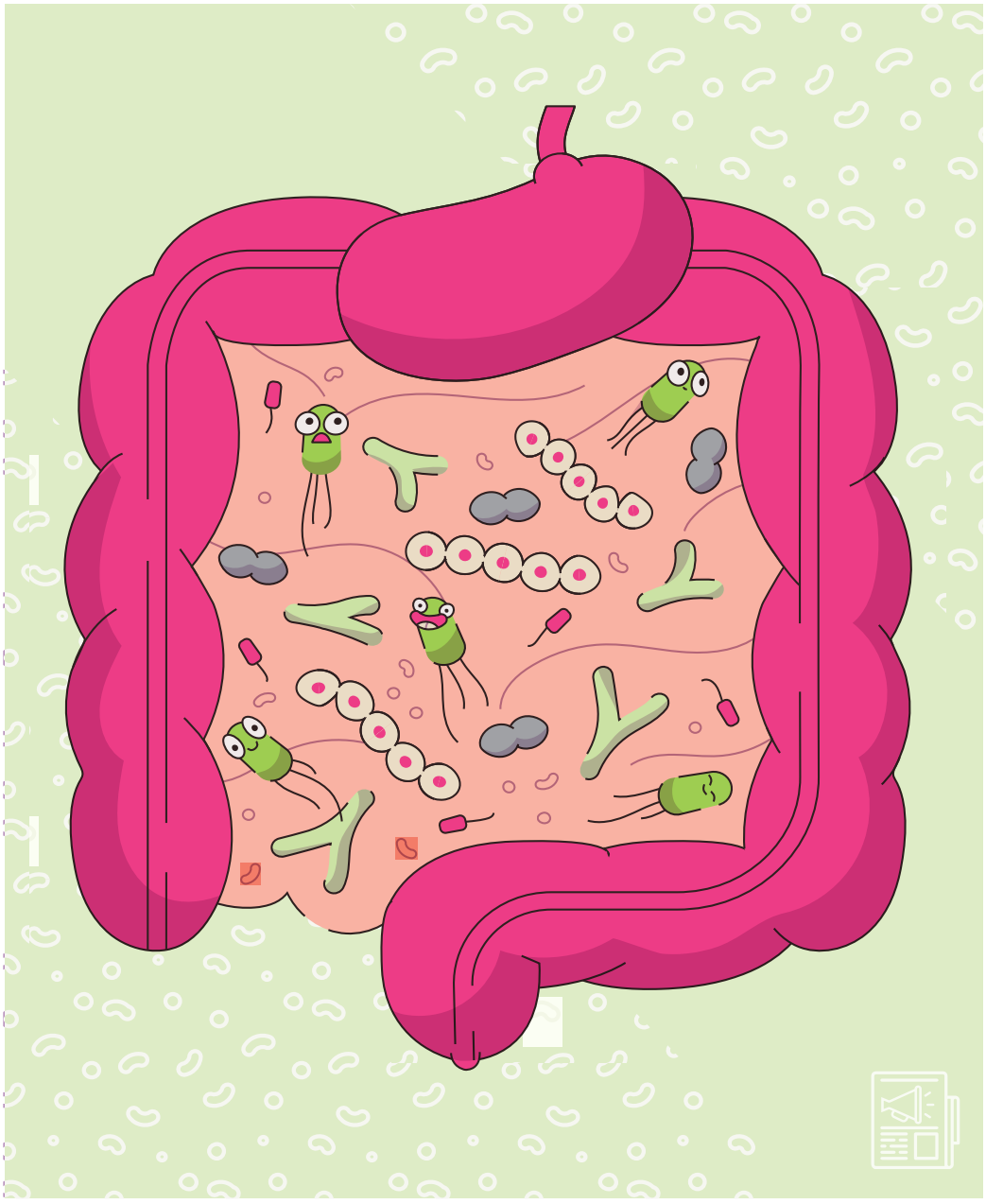


СПЕШАТ НА ПОМОЩЬ



Автор:
Светлана Владимировна Быкова,
д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

ПРОБИОТИКИ: НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В последние годы развитие современных методов исследования микробиоты предоставило новые возможности для изучения ее роли в различных аспектах здоровья и развития заболеваний.

Микробиота – уникальная экосистема, населенная десятью триллионами разнообразных симбиотических микроорганизмов, обитающих в кишечнике, площадь слизистой оболочки которого достигает 200–300 м^2. Эти микроорганизмы, включающие около 50 бактериальных типов и от 100 до 1000 различных видов бактерий, в совокупности называются микробиотой. Количество микроорганизмов, входящих в состав микробиоты, в десять раз превышает число соматических и зародышевых клеток человеческого организма. Совокупность генов, которые содержатся в микробиоте, известна как микробиом, и его объем примерно в 150 раз превышает размер человеческого генома [1, 2]. Микробиота кишечника представляет собой сложное сообщество микроорганизмов (бактерии, грибки, вирусы), среди которых преобладают 150–170 видов бактерий. Большинство принадлежит к двум основным филам – *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, а другие значимые группы включают *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia*.

ВЫСОКИЕ ОТНОШЕНИЯ

Основными принципами взаимодействия организма хозяина и микробов являются симбиоз и стабильность, а также разнообразие и целостность. Микробное сообщество кишечника является динамичной системой, которая адаптировалась к колонизации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Взаимоотношения между хозяином и микробами носят комменсальный характер, а гомеостаз кишечной микробиоты поддерживается механизмами обратной связи. В целом принципы естественного отбора поддерживают закон симбиоза и его стабильность. Взаимоотношения между хозяином и адаптацией микробного сообщества сохраняют экологическую нишу кишечника, способствуя его богатству и разнообразию [3].

Имеются различия состава микробиоты тонкой и толстой кишки. Тонкая кишка, участвующая в переваривании и усвоении питательных веществ и состоящая из двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишок, отличается различным составом микрофлоры на протяжении всей своей длины. Так, микросреда двенадцатиперстной кишки подвергается воздействию желчных кислот, панкреатического секрета и антимикробных агентов, а более быстрый транзит пищи и большое количество кислорода ограничивают бактериальную плотность (10^{3-4} КОЕ/мл). Преобладающими видами являются *Firmicutes* и *Actinobacteria* [4]. Тощая кишка поддерживает бактериальную колонизацию с точки зрения разнообразия и плотности (10^{3-7} КОЕ/мл) и в основном обеспечивает рост грамположительных аэробов и факультативных анаэробов (10^{3-7} КОЕ/мл), включая лактобациллы, энтерококки и стрептококки [5]. При переходе в подвздошную кишку преобладающим видом являются анаэробы, их бактериальная плотность достигает 10^9 КОЕ/мл.

Дистальная часть подвздошной кишки, близкая к илеоцекальному клапану, заселена анаэробами и грамотрицательными организмами, аналогичными таковым в толстой кишке. В толстой кишке микросреда формируется под воздействием более медленного транзита пищи и ее анаэробного состояния, поэтому количество анаэробов превышает количество аэробов в 100–1000 раз. Плотность бактерий достигает 10^{12} КОЕ/мл и в основном доминируют *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [6]. Соотношение этих двух бактериальных типов может меняться на разных стадиях жизни и даже при различных патофизиологических состояниях и считается прогностическим маркером здоровья и заболеваний [7]. В просвете толстой кишки преобладают такие роды бактерий, как *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* и *Ruminococcus*, тогда как *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* и *Akkermansia* связаны со слизистой оболочкой.

стоит из слизи, антимикробных пептидов и секреторного IgA.

Микробиота влияет на проницаемость кишечного барьера. Совсем недавно было показано, что *A. muciniphila* улучшает барьерную функцию кишечника за счет восстановления толщины слоя слизи, белков плотных контактов и выработки специфических антимикробных и биоактивных липидов с противовоспалительными свойствами [10].

Еще одним важным регуляторным путем влияния микробиоты является связь с энтеральной нервной системой, участвующей в психоэмоциональных восприятиях [11].

Известно, что изменения рациона питания приводят к значительным сдвигам в составе микробиома кишечника. Дисбиоз определяется как сокращение количества полезных бактерий (например, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*) и увеличение количества потенциально патологических бактерий (некоторые штаммы *Proteobacteria* и *Clostridium*) [12]. Этот дисбаланс

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА УЧАСТВУЕТ ВО МНОЖЕСТВЕ ПРОЦЕССОВ, ТАКИХ КАК ПЕРЕВАРИВАНИЕ ПИЩИ, СИНТЕЗ ВИТАМИНОВ, РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ЗАЩИТА ОТ ПАТОГЕНОВ

Микробиота кишечника участвует во множестве физиологических процессов, включая переваривание пищи, синтез витаминов, регуляцию иммунной системы и защиту от патогенов. Кишечные микробы имеют набор ферментов для утилизации этих разнообразных углеводов. Микробиота кишечника ферментирует все пищевые волокна, что приводит к высвобождению газов (метана, водорода и углекислого газа), короткоцепочечных жирных кислот (ацетат, пропионат, бутират, валерат, изовалерат), меньших количеств органических кислот (лактат и сукцинат) и спиртов (метанол и этанол). Среди короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) преобладают ацетат, пропионат и бутират. Бутират служит источником энергии для колоноцитов и производит кетоновые тела и углекислый газ [8].

ЖКТ выступает платформой взаимодействия кишечной микробиоты и кишечной иммунной системы [9]. Врожденный иммунный барьер со-

нарушает целостность кишечного барьера, способствует активации иммунной системы и вызывает воспаление низкой степени активности. Снижение потребления углеводов уменьшает количество бактерий, ферментирующих клетчатку, таких как *Bacteroidetes*, что приводит к снижению производства КЦЖК и увеличению риска развития воспалительных процессов. Вегетарианская или веганская диета увеличивает долю *Bacteroidetes* и уменьшает количество *Firmicutes*, что связано с улучшением метаболического здоровья. Напротив, диета, богатая клетчаткой, способствует росту бактерий, производящих КЦЖК, что улучшает барьерную функцию кишечника и снижает риск развития заболеваний ЖКТ.

ОНИ ЭТО МОГУТ!

Существует ряд стратегий, позволяющих модулировать метаболическую/иммунологическую

активность микробиоты кишечника человека либо ее состав: наиболее хорошо изученными являются пробиотики и пребиотики.

Пребиотики – особый тип пищевых волокон, которые при ферментации вызывают изменения в составе микробиоты кишечника – обычно увеличение количества бактерий, считающихся полезными (бифидобактерии и лактобактерии или определенные производители бутирата). Пребиотическая концепция проникла в глубинную структуру микробиоты кишечника, поскольку сообщество преимущественно сахаролитических и ферментативных микробов эволюционировало для работы в партнерстве с пищеварительной системой хозяина. Гибсон Г. и Роберфруа М. (1995) определили пребиотики как класс соединений, стимулирующих рост и/или активность ограниченного числа полезных бактерий (лактобацилл и/или бифидобактерий) в толстой кишке для улучшения здоровья хозяина. Однако теперь это определение расширено и включает углеводные и неуглеводные вещества, которые приносят пользу здоровью [13]. Европейский союз одобрил пребиотики (инулин, фруктоолигосахариды и галактоолигосахариды) в качестве безопасных пищевых ингредиентов. В ЖКТ они противостоят желудочной кислотности и могут достигать толстой кишки, где их селективное использование микробиотой приводит к образованию КЦЖК. Пребиотики, например фруктоолигосахариды и галактоолигосахариды, модулируют факторы роста нейронов, такие как нейротрофический фактор мозга, нейротрансмиттеры и синаптические белки [14]. Следовательно, использование пребиотиков кишечной микробиотой полезно при заболеваниях нервной системы.

Пробиотики в настоящее время определяются как «живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина» [15]. Коммерчески доступные пробиотики обычно относятся к родам *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Streptococcus*, а также дрожжам рода *Saccharomyces*, как по отдельности, так и в комбинациях. На сегодняшний день механизмы действия пробиотиков связаны с их адгезией к интерфейсу кишечно-просветного пространства, конкуренцией с патогенами за питательные вещества и связывание с рецепторами, укреплением слизистого барьера, со стимулированием врожденных и адаптивных иммунных реакций, продукции бактериоцинов, продукции сигнальных молекул через центральную нервную систему [16]. Пробиотики оказывают антимикробное действие против патогенов, секретируя ряд антибактериальных веществ, включающих органические кислоты, перекись водорода и бактериоцины. Эти соединения в основном помогают снизить жизнеспособное количество патогенов, а также их метаболизм и выработку токсинов за счет снижения люминального pH и выработки КЦЖК. Пробиотики вырабатывают лактазу, которая способствует перевариванию неабсорбированной лактозы [17]. Также они предотвращают сердечно-сосудистые заболевания, регулируя метаболизм липидов посредством следующих механизмов: снижение абсорбции холестерина, включение и ассимиляция холестерина в клеточной мембране, преобразование холестерина в копростанол и ингибирование экспрессии переносчика холестерина в энтероцитах. В последнее время исследователи изучают роль пробиотиков в модуляции воспалительных заболеваний, ожирения, сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний, аутоиммунного псориаза, артрита и рака. На основании более чем 38 исследований было установлено, что пробиотические бактерии *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* улучшают течение психиатрических расстройств, включая тревогу, депрессию, расстройство аутистического спектра, обсессивно-компульсивное расстройство и когнитивные функции.

ТАКЖЕ ПРОБИОТИКИ ОКАЗЫВАЮТ АНТИМИКРОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ, СЕКРЕТИРУЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА – ОРГАНИЧЕСКИЕ КИСЛОТЫ, ПЕРЕКИСЬ ВОДОРОДА И БАКТЕРИОЦИНЫ

СПЕШАТ НА ПОМОЩЬ

1. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature. 2010;464(7285):59–65. https://doi.org/10.1038/nature08821
2. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. Cell Host Microbe. 2015;17(5):690–703. https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.004
3. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. Gut. 2016 Feb;65(2):330–339. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990
4. El Aidy S, van den Bogert B, Kleerebezem M. The small intestine microbiota, nutritional modulation and relevance for health. Curr Opin Biotechnol. 2015;32:14–20. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2014.09.005
5. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. Cell Mol Life Sci. 2019 Feb;76(3):473–493. https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4
6. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. Science. 2005;308(5728):1635–1638. https://doi.org/10.1126/science.1110591
7. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. BMC Microbiol. 2009;9(1):123. https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-123. 34
8. Wieërs G, Belkhir L, Enaud R, et al. How Probiotics Affect the Microbiota. Front Cell Infect Microbiol. 2020 Jan 15;9:454. https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00454
9. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. Nat Rev Immunol. 2009 May;9(5):313–323. https://doi.org/10.1038/nri2515
10. Hänninen A, Toivonen R, Pöysti S, et al. Akkermansia muciniphila induces gut microbiota remodelling and controls islet autoimmunity in

NOD mice. Gut. 2018 Aug;67(8):1445–1453. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314508
11. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PW. Psychobiotics and the manipulation of bacteria–gut–brain signals. Trends Neurosci. 2016;39(11):763–781. https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.09.002
12. Chidambaram SB, Essa MM, Rathipriya AG, et al. Gut dysbiosis, defective autophagy and altered immune responses in neurodegenerative diseases: Tales of a vicious cycle. Pharmacol Ther. 2022 Mar;231:107988. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107988
13. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017 Aug;14(8):491–502. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75
14. Williams S, Chen L, Savignac HM, Tzortzis G, Anthony DC, Burnet PW. Neonatal prebiotic (BGOS) supplementation increases the levels of synaptophysin, GluN2A-subunits and BDNF proteins in the adult rat hippocampus. Synapse. 2016 Mar;70(3):121–124. https://doi.org/10.1002/syn.21880
15. Nissle A. Old and new experiences on therapeutic successes by restoration of the colonic flora with mutaflor in gastrointestinal diseases. Med Welt. 1961;29–30:1519–1523.
16. Sassone-Corsi M, Raffatellu M. No vacancy: how beneficial microbes cooperate with immunity to provide colonization resistance to pathogens. J Immunol. 2015 May 1;194(9):4081–4087. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1403169
17. Oak SJ, Jha R. The effects of probiotics in lactose intolerance: A systematic review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2019;59(11):1675–1683. https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1425977
18. Невасерт. Сертификационный центр. Биологически активная добавка к пище «БИФИТТА. Комплекс пробиотических микроорганизмов». Свидетельство о государственной регистрации [Электронный ресурс]. Номер свидетельства: AM.01.01.01.003.R.000077.02.23. Дата обращения: 12.01.2025. https://nevacert.ru/reestry/eak-reestr-am/am-01-01-01-003-r-000077-02-23
19. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Абдулганиева Д. И. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(2):65–91. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021–31-2-65-91
20. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. Nutrients. 2017 Sep 15;9(9):1021. https://doi.org/10.3390/nu9091021
21. Олескин А. В., Шендеров Б. А. Пробиотики, психобиотики и метабиотики: проблемы и перспективы. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020;2(3):233–243. https://doi.org/10.36425/rehab25811
22. Noormohammadi M, Ghorbani Z, Löber U, et al. The effect of probiotic and synbiotic supplementation on appetite-regulating hormones and desire to eat: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Pharmacol Res. 2023 Jan;187:106614. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106614
23. Lee YB, Byun EJ, Kim HS. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. J Clin Med. 2019 Jul 7;8(7):987. https://doi.org/10.3390/jcm8070987
24. Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? Am J Gastroenterol. 2012 Nov;107(11):1755; author reply p.1755–1756. https://doi.org/10.1038/ajg.2012.251