

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ФЕРГАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ ОБЩЕСТВЕННОГО  
ЗДОРОВЬЯ**

**АХМЕДОВА ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА**

**КИШЕЧНАЯ МИКРОФЛОРА: РОЛЬ В ПОДДЕРЖАНИИ ЗДОРОВЬЯ  
И РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ, ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ  
(Монография)**

**Ташкент 2024**

Автор:

Ахмедова Елена Александровна-старший преподаватель кафедры Педиатрия Ферганского медицинского института общественного здоровья.

**Рецензенты:**

Ахмедова М.М. К.м.н., доцент, старший преподаватель кафедры Педиатрия Ферганского медицинского института общественного здоровья  
Кучкаров Ш.Б. Главный врач Ферганского областного детского медицинского многопрофильного центра

**Ахмедова Е.А.**

**Кишечная микрофлора: роль в поддержании здоровья и развитии патологии, возможности коррекции: монография**

В данной монографии рассматриваются актуальные аспекты взаимодействия кишечной микрофлоры с организмом хозяина, значение ее в поддержании последовательного баланса, а также роль в развитии периодических процессов. Особое внимание уделяется возможным результатам диагностики и терапевтической коррекции микробиот для профилактики и лечения заболеваний. В работе обобщены современные данные научных исследований и клинической практики, предложены перспективные подходы к восстановлению и коррекции микробиоценоза у пациентов с различной патологией.

Издание предназначено для врачей, биологов, студентов медицинских и биологических специальностей, а также всех, кто интересуется вопросами микробиологии, нутрициологии и медицинской профилактики.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	
I ГЛАВА. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МИКРОФЛОРЕ ЧЕЛОВЕКА	
§ 1.1 Физиологическая роль кишечной микрофлоры	
§ 1.1.1 Влияние микробиоты на метаболизм гормонов и витаминов	
§ 1.2 Состояние вопроса по изучению микробиоты человека-проекты в различных странах мира, базы данных	
§ 1.2.1 Основные концепции и тренды научных и клинических исследований в изучении микробиоты	
II ГЛАВА. НАРУШЕНИЯ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА	
§ 2.1 Дисбактериоз кишечника: традиционные представления	
§ 2.2 Клинические проявления	
§ 2.3 Классификация	
§ 2.4 Клинические ситуации, ассоциированные с нарушением состава и функций микрофлоры	
§ 2.5 Возможности диагностики нарушений состава и функций кишечной микрофлоры	
III ГЛАВА. ПУТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА КИШЕЧНУЮ МИКРОФЛОРУ	
§ 3.1 Рациональное питание и здоровый образ жизни	
§ 3.2 Пребиотики	
§ 3.3 Пробиотики	
§ 3.4 Синбиотики	
§ 3.5 Антибактериальные средства	
ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ	
ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ НОРМАЛЬНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА	
Литература	
Приложение 1	
Приложение 2	
Приложение 3	

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ДК — дисбактериоз (дисбиоз) кишечника

КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты

МФ — микрофлора

ПВ — пищевые волокна

СИМБ — синдром избыточного бактериального роста

УПМ — условно-патогенная микрофлора

## І ГЛАВА

### СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МИКРОБИОМЕ ЧЕЛОВЕКА

Со времени появления увеличительных стекол и микроскопа стало очевидным, что человек живет в окружении микроскопического мира, и его организм каким-то образом взаимодействует с ним. Взгляды на это взаимодействие менялись согласно степени научного познания: от изначальных антагонистических воззрений, когда микрофлора человека рассматривалась исключительно как негативный «сосед», источник инфекционных болезней, до оценки пользы этого симбиоза, хотя знания о микробной составляющей экосистемы здоровых и больных людей в настоящее время все еще ограничены.

С учётом позиций современной микробиологии для обозначения микроорганизмов, обитающих в организме человека приняты такие термины, как «микробиота», «микробиоценоз». Они являются более точными, так как позволяют говорить о микроорганизмах, не попадающих под определение «микрофлора» (вирусах, грибах, простейших и др.), но живущих в человеческом организме. Термин «микробиота» описывает совокупность микробиоценозов отдельных органов и систем организма человека, генетического материала и взаимоотношений внутри экологической ниши в определённый период на определённой географической территории. В свою очередь, микробиоценоз — это биологическое равновесие между человеческим организмом и микробиотой, сложившееся в результате эволюции. Геном микробиоты обозначается термином «микробиом», который используется для описания сущности микробных признаков (функций), кодируемых микробиотой (Schlaeppli K., Vulgarelli D.). В составе микробиома выделяют бактериом (совокупный генофонд бактерий), микобиом (совокупный генофонд грибковой флоры) и виром (совокупный генофонд вирусов). В целом микробиота описывается как единый организм, обладающий индивидуальными генетическими признаками.

Общая численность микроорганизмов, обитающих в разных отделах организма человека, почти на два порядка превышает численность его собственных клеток. Популяционный состав представляют сотни видов, при этом лишь 18 обнаруживаются у всех людей, 57 — у 90 %, 75 видов — у

50 %, и видовой состав микробиоты (МБ) достаточно постоянен у каждого человека. Более того, она имеет выраженный индивидуальный характер, определяемый генотипом макроорганизма (доказана генетическая детерминированность состава фекальной микрофлоры), состоянием его иммунной системы и других систем гомеостаза, физико-химическими особенностями среды обитания, пищевым рационом, заболеваниями и другими факторами. Таким образом, МБ характеризуется определенной стабильностью и динамическим равновесием у каждого индивидуума.

Взаимодействие между макроорганизмом и заселяющими его микробными ассоциациями (микробиотой) носит характер симбиоза, т. е. полезно для обеих сторон. Нормальная МФ человека рассматривается как совокупность микробиоценозов различных частей тела, контактирующих с внешней средой, и обозначается терминами «нормобиоценоз» или «эубиоз» — состояние динамического равновесия между макроорганизмом и населяющим его микромиром в условиях здоровья. Самая большая доля МФ (до 60 %) заселяет различные отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), 15-16 % — ротоглотку, 2 % — уrogenитальный тракт (в вагинальном отделе — до 9 %), остальная часть обитает на кожных покровах.

МФ, заселяющая кишечник здорового взрослого человека, обитает и свободно в просвете кишечника, и ассоциировано с его слизистой оболочкой. Биомасса МФ составляет 2,5-3 кг, причем плотность заселения микроорганизмами увеличивается к дистальному отделу тонкой кишки, резко возрастает в толстой кишке и достигает максимума на уровне ободочной кишки. Плотность МФ в 1 г фекалий составляет  $10^9$ - $10^{11}$  КОЕ, а ее доля — 40 % массы кала, причем у здорового взрослого человека ее состав в кале со временем почти не меняется.

В микробиоценоз кишечника входят:

- постоянно обитающие виды МФ (облигатная, доминантная аутохтонная, резидентная флора) — до 90 %; представлена анаэробными бифидобактериями, аэробными лактобактериями, кишечной палочкой, энтерококками, бактероидами и др., отличается постоянством соотношения анаэробов к аэробам в толстой кишке — 10 : 1;

- добавочная флора (субдоминантная, сопутствующая, факультативная) — до 10 %; преимущественно факультативные анаэробы: энтерококки, стрептококки, протей, кампилобактер и др.; эту МФ можно отнести к условно-патогенной (при избыточном размножении возможны патологические проявления);

- транзитная (случайная, аллохтонная) — около 0,01 %; неспособна к длительному существованию в здоровом организме; представлена синегнойной палочкой, патогенными энтеробактериями, некоторыми псевдомонадами и др.

Периодически в просвете кишечника здорового человека может обнаруживаться небольшое количество возбудителей инфекционных болезней, не приводящих к развитию заболевания, если защитные системы организма препятствуют их размножению. Примерный количественный и качественный состав основной МФ толстой кишки здоровых людей («кишечная нормофлора») представлен в прил. 1.

Ранняя колонизация пищеварительного тракта микроорганизмами происходит в процессе родов и сразу после рождения. Передача осуществляется в основном от матери и частично из окружающей среды. Этот процесс зависит от способа родоразрешения, вида вскармливания и типа бактерий, присутствующих на коже и в ротовой полости матери. В дальнейшем процесс колонизации зависит от возраста, особенностей рациона, региона проживания, лекарств, физических и психических перегрузок [13]. В контексте способа родоразрешения важно подчеркнуть, что кесарево сечение связано с обогащением такой микробиотой, как *Haemophilus spp.*, *Enterobacter cancerogenus/Enterobacter hormaechei*, *Veillonella dispar/ Veillonella parvula* и *Staphylococcus*. Эти микроорганизмы сохраняются в течение первого года жизни и могут способствовать возникновению ряда инфекций у детей [4, 5].

К третьему году жизни состав микробиоты становится стабильным и содержит в основном анаэробные виды из типов *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и кластеров *Clostridium IV/XIV*, *Parabacteroides*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium prausnitzii*. Это основные продуценты короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) - источника энергии из полисахаридов, иммуномодуляторов, которые способны подавлять ряд патогенов и обладают антиканцерогенными свойствами [6]. Колонизация именно этими видами бактерий имеет решающее значение для формирования иммунной системы, иммунной толерантности, профилактики аутоиммунных заболеваний и ожирения [2, 4, 7].

### **§ 1.1 ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ**

За последние двадцать лет в рамках крупных международных проектов [Human Microbiome Project (США), MetaHIT (Европа)] сделан ряд

важнейших открытий в отношении состава, свойств микробиот, а также эффектов оказываемых микроорганизмами и продуктами их жизнедеятельности на организм человека, что принципиально изменило представления научного сообщества о биологии человека и человеческих болезнях. Биоразнообразие - главный фактор, обеспечивающий устойчивость микробных сообществ в отношении различного рода экологических факторов, как абиотических, так и биотических включая антропогенные. И для понимания патогенеза любого заболевания разница в соотношении количества и баланс разнообразных микроорганизмов стали важнее чем появление отдельного патогенного микроба.

Плотность микробной колонизации в организме хозяина неоднородна в зависимости от биотопа (участка слизистой оболочки, кожи или органа макроорганизма с однотипными условиями существования микроорганизмов): около 15-16% микроорганизмов населяют ротоглотку, уrogenитальный тракт – 9%, исключая слабо заселенный вагинальный отдел (2%), кожные покровы – 12%.

На долю ЖКТ приходится основная часть (60-70%) микробиоты (Rimbaud J.-C., Buts J.-P., Ардатская М.Д.). Однако и в пищеварительном тракте состав и численность микроорганизмов варьирует в зависимости от уровня. Традиционно считалось, что пищевод стерилен. Однако по последним данным в верхних отделах ЖКТ обнаруживается достаточно разнообразный микробный пейзаж. При нормальной слизистой пищевода микробиоценоз представлен в основном грамположительными бактериями типа *Firmicutes*, в частности рода *Streptococcus*. При различных патологических состояниях (например, рефлюкс-эзофагите) в микробиоценозе пищевода могут преобладать грамотрицательные анаэробы типа *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и *Spirochaete* (Евсютина Ю. В., Ивашкин В.Т.). В желудке в основном представлены *Lactobacillus*, *Stomatococcus* и *Sarcina*, всего примерно около 20 видов бактерий [не более  $10^3$  колониеобразующих единиц (КОЕ/мл)]; тонкая кишка заселена плотнее – от  $10^{5-4}$  КОЕ/мл в проксимальных отделах до  $10^7$  КОЕ/мл – в дистальных (примечательно, что в проксимальных отделах тонкой кишки обнаруживаются преимущественно грамположительные аэробные бактерии, в дистальных – грамотрицательные энтеробактерии и анаэробы, то есть постепенно нарастают количественные и качественные характеристики толстокишечной микрофлоры); толстый кишечник содержит  $10^{12-14}$  микроорганизмов в 1 мл, а анаэробные микроорганизмы

доминируют над популяциями аэробной флоры в 1000 раз.

Желудочно-кишечный биотоп образует микробиотопы – полостной и пристеночный. Гистадгезивность микроорганизмов, то есть способность к аппликации в пристеночном микробиотопе и колонизации ткани, определяет их индигенность/резидентность или транзиторность. Индигенная микробиота образует микроколонии, так называемую пристеночную флору, функционирующую в тесной взаимосвязи с кишечной стенкой. Индигенные анаэробы находятся в непосредственном контакте с эпителием, далее располагаются аэротолерантные анаэробы, еще выше – факультативные анаэробы, а затем – аэробы. Между колониями микроорганизмов и кишечной стенкой имеется тесная взаимосвязь, что позволяет объединять их в единый микробно-тканевой комплекс, который образуют микроколонии бактерий и продуцируемые ими метаболиты, слизь (муцин), эпителиальные клетки слизистой оболочки и их гликокаликс, а также клетки стромы слизистой оболочки (фибробласты, лейкоциты, лимфоциты, нейроэндокринные клетки, клетки микроциркуляторного русла и др.). В просвете кишечника обитают основные представители фекальной микрофлоры, составляющие около 5% от всей микробной популяции, они не взаимодействуют со слизистой оболочкой. Неперевариваемые пищевые волокна служат субстратом для их жизнедеятельности. Состав именно полостного сообщества микроорганизмов крайне непостоянен и зависит от множества факторов, в частности от поступления пищевых веществ. В фекальной микрофлоре доминируют полостные микроорганизмы, что обращает на себя внимание при оценке изменений в различных микробных популяциях, выявляемых при бактериологическом исследовании кала.

Состав бактериома кишки меняется на протяжении жизни (Ottman N, Smidt H.). Микробиота человека начинает формироваться сразу после рождения и развивается как динамичная экосистема, зависящая от способа родоразрешения, типа вскармливания, возраста введения прикорма, и стабилизируется приблизительно к концу третьего года жизни. В течении жизни бактериальный состав увеличивается и в количественном и в видовом отношении, достигая наивысшей сложности у взрослого человека, и остается относительно стабильным в течении большей части жизни здорового взрослого индивидуума. На поздних стадиях жизни состав микробиоты снова становится менее разнообразным и более изменчивым (Schwartz S., Friedberg I.).

Основанные на современных генетических (культурально - независимых) методах (флюоресцентной гибридизации *in situ*, полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и др.) исследования показали, что доминирующими бактериальными группами являются *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*, определяя состав 80-99% микробиоты кишечника здоровых людей. При этом соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* в составе микробиоты толстой кишки во взрослой популяции постоянно и составляет 4:6. Экспериментально доказано, что колебания данного соотношения могут служить релевантными маркерами микробиологических нарушений и патологических процессов в организме. Например, уменьшение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* наблюдается при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), особенно у пациентов с активным процессом, а при избыточном весе и ожирении оно увеличивается за счет уменьшения доли бактериоидов. Изменение соотношения бактериоидов и фирмикутов с возрастом в сторону увеличения доли фирмикутов и снижения количества и видового разнообразия бактериоидов активизирует процессы старения и когнитивных нарушений.

Примерно за 70-90% всего состава микробиоты кишечника отвечают представители немногим более 10 родов (*Alistipes*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Collinsella*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Roseburia*, *Ruminococcus* и некоторые другие). Представителями архей выступают метаногены (доминирующий вид *Methanobrevibacter smithii*), общее количество которых может колебаться от  $10^7$  до  $10^{10}$  г<sup>-1</sup>. Эукариоты в кишечнике представлены преимущественно дрожжеподобными грибами рода *Candida*, встречающимися у 70% здоровых людей, а также простейшими; вирусы - бактериофагами. При этом необходимо учесть, что подавляющее большинство микроорганизмов (75-80%), населяющих кишечник человека, не поддаются (или плохо поддаются) микробиологическому культивированию, их изучение возможно только с помощью генетических методов.

До настоящего времени учеными разных стран ведутся исследования, направленные на поиск подходов для создания моделей структуризации (кластеризации) микробиоты. В 2011 г. группа международных ученых в рамках проекта Human Microbiome Project, используя биоинформатические методы представила концепцию трех энтеротипов, на которые можно разделить все современное человечество по преобладанию одного из трех

бактериальных родов: *Bacteroides* (1-й энтеротип), *Prevotella* (2-й энтеротип) и *Ruminococcus* (3-й энтеротип). Было установлено, что данное распределение не зависит от диетических предпочтений, массы тела, расы или пола, даже от географического местоположения, но у людей одного и того же энтеротипа много общего в обмене веществ и уровне микробных метаболитов. Энтеротип это своеобразный бактериальный код, определяющий в том числе и риск развития тех или иных заболеваний. Так, пациенты с энтеротипом *Bacteroides*, активно расщепляющим углеводы, всегда имеют низкий риск развития ожирения. Энтеротип *Prevotella*, разрушающий слизь стенки кишечника, имеет высокий риск образования язвенных дефектов. Бактериальный код *Ruminococcus*, в свою очередь, ассоциирован с развитием сахарного диабета, так как стимулирует всасывание сахаров. В дальнейшем многочисленные исследования показали определенную искусственность биоинформатического подхода, ученые пришли к выводу, что четкое разграничение на энтеротипы невозможно и правильнее говорить не о существовании энтеротипов, а о наличии непрерывного градиента микробных сообществ. Параллельно разрабатывался функционально-ориентированный подход к изучению микробиоты, направленный на выявление ключевых эволюционно стабильных видов микроорганизмов, метаболическая активность которых принципиально важна для жизнедеятельности макроорганизма. Бактериальные роды *Alistipes*, *Anaerostipes*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Butyrivibrio*, *Clostridium*, *Collinsella*, *Coprococcus*, *Dorea*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Subdoligranulum* составляют так называемое филофункциональное или, точнее, филометаболическое ядро микробиоты. Как минимум половина родов, претендующих на «ключевые позиции», относятся к бутират-продуцирующим микроорганизмам, остальные являются продуцентами еще двух основных короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) ацетата, пропионата, а также важнейших интермедиатов микробного метаболизма лактата, сукцината и формиата. Филометаболическое ядро микробиоты обладает следующими характеристиками:

- доля филометаболического ядра составляет, как правило, более 50% от общей численности микробиоты кишечника;
- видовой состав аналогичен у представителей конкретной популяции/субпопуляции (75-100%);

- состав филоретаболического ядра может варьировать в зависимости от возраста, диеты/характера питания, этнографических особенностей,
- состояния здоровья индивидуума, а также метода исследования; вариабельность таксономического состава наблюдается на уровне видов и родов, в меньшей степени на уровне типов;
- высокая степень функциональной избыточности обеспечивает выполнение сходных метаболических функций разными микроорганизмами и поддерживает функциональную стабильность микробиоты;
- низкая степень конкуренции между видами, входящими в состав филоретаболического ядра микробиоты, поскольку каждый из них реализует определенные метаболические пути и только при необходимости принимает на себя функции другого вида (например, при уменьшении его численности на фоне антибактериальной терапии (АБТ));
- в составе филоретаболического ядра преобладают виды, отвечающие за «ключевые» метаболические функции ферментацию полисахаридов [пищевых волокон (ПВ)], сопровождающуюся продукцией КЖК (бутирата, пропионата и ацетата), утилизацию водорода, продукцию лактата, метаболизм аминокислот, желчных кислот, холина, продукцию витаминов и некоторых биологически активных соединений противовоспалительных, антимикробных, иммуностимулирующих (белки типа МАМ, бактериоцины, липополисахариды, экзополисахариды);
- повышенная устойчивость к действию антибиотиков и других повреждающих факторов;
- количественный и качественный составы филоретаболического ядра отражают фундаментальные процессы, связанные с взаимодействием микробиоты и организма человека, и могут служить эффективными биомаркерами дисбиотических изменений (как первичных, так и вторичных). связанных с состоянием здоровья человека.

Нормальная МФ кишечника выполняет многочисленные взаимосвязанные функции по поддержанию гомеостаза организма, наряду с его дру-

гими органами и системами. Одна из основных функций кишечной нормофлоры — **барьерная**, в первую очередь — защита от посторонней МФ, попадающей в ЖКТ. Эту функцию обеспечивают несколько механизмов:

- активизация синтеза антител в слизистой оболочке кишечника;
- выработка веществ, подавляющих условно-патогенную микрофлору (УПМ) и даже патогенную;
- блокировка адгезии посторонней МФ на слизистой оболочке толстой кишки;
- конкурентные отношения в захвате питательных веществ.

В частности, бифидобактерии, продуцируя в процессе своей жизнедеятельности органические кислоты, создают кислую среду в кишечнике, что препятствует размножению патогенной МФ и способствует лучшему всасыванию витамина D, кальция, железа, а также поддерживает нормальную моторику кишечника. Лактобактерии в процессе сбраживания углеводов образуют вещества с антибиотической активностью (лизозим, ацидофилин и др.), эшерихии — колицины, тормозящие рост энтеропатогенных кишечных палочек и т. д.

Кишечная нормофлора участвует также в инактивации биологически активных участников метаболизма, исполнивших свою функцию, в частности ферментов, выделяющихся с пищеварительными соками.

Метаболиты самой нормофлоры, например масляная кислота и др., предотвращают транслокацию бактерий из просвета кишки во внутреннюю среду организма.

Важная роль нормофлоры — **метаболическая**. Она состоит в следующем:

- ферментативной переработке микробами некоторых пищевых веществ (симбионтное пищеварение), например «неперевариваемой» клетчатки (целлюлозы), до простейших углеводов, которые всасываются и дают макроорганизму около 5 % энергии;
- способствовании выработке ряда ферментов, участвующих в обмене белков, жиров, углеводов, холестерина, желчных кислот и др.;
- обеспечении существенной части витаминных потребностей организма: синтез витаминов группы B и витамина K (лидирующая роль принадлежит кишечной палочке, которая образует 9 витаминов);
- продуцировании ряда биологически активных веществ, гормонов (эстрогенов), мочевой кислоты, нейропептидов, незаменимых аминокислот, а

также множества соединений, являющихся эффекторами, кофакторами и/или сигнальными молекулами, регулируемыми разнообразными физиологическими функциями, метаболизм и поведенческие реакции.

Среди подобных соединений — короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), играющие важную энергетическую и регуляторную роль в здоровом организме, а также участвующие в патофизиологии ряда заболеваний не только ЖКТ, но и других органов и систем. КЦЖК — основной продукт микробной ферментации углеводов, жиров и белков, не переваренных в вышележащих отделах ЖКТ. Неразветвленные КЦЖК — уксусная, пропионовая, масляная — образуются при анаэробном брожении углеводов; метаболизм белков ведет к образованию разветвленных жирных кислот — изомасляной, изовалериановой. 95 % КЦЖК быстро всасываются апикальной мембраной колоноцитов, и в их митохондриях подвергаются Р-окислению (главным образом, масляная кислота) с образованием универсального источника энергии — АТФ. Значительная часть КЦЖК (преимущественно уксусная и пропионовая) по воротной системе достигают печени, где метаболизируются до глюкозы. Пропионат преимущественно участвует в глюконеогенезе, в регуляции углеводного и липидного обмена, а ацетат — в липогенезе и является важным энергетическим субстратом для сердца, мозга, почек, мышц и других тканей. Соотношение КЦЖК является стабильным — ацетат : пропионат : бутират = 60 : 20 : 20.

Понимание метаболических механизмов взаимодействия микробиоты и макроорганизма открывает перспективы новых подходов к лечению, в том числе с использованием рациональных диетических рекомендаций.

Большой интерес к микробиоте человека в последнее время проявляют кардиологи, определено даже направление перспективных научных исследований в содружестве с гастроэнтерологами — «Взаимодействие сердце — толстая кишка». В частности, появились исследования, показывающие, что при ожирении и сахарном диабете 2-го типа в кишечнике пациентов снижено содержание специфичной флоры и КЦЖК, что приводит к дисфункции толстокишечного барьера, к нарушению углеводного, липидного и энергетического обменов. Показана прогностическая значимость повышения уровня такого метаболита кишечной микрофлоры, как триметиламин-N-оксид, который у пациентов с сердечной недостаточностью может служить биомаркером повышенного риска сердечнососудистых событий — смерти, инфаркта миокарда, инсульта. Появились также первые данные о связи артериальной гипертензии с нарушением кишечного микробиоценоза.

Важной функцией нормофлоры является **участие в формировании иммунобиологической реактивности** макроорганизма. Лимфоидная ткань кишечника — самое большое лимфоидное образование организма, выполняющее все функции этой ткани (около 60 % иммунных клеток организма находятся в его слизистой оболочке). Эпителий пейеровых бляшек специализирован на захвате и отборе антигенов для возбуждения адаптивного иммунного ответа. Иммунная система контролирует ответы на белки, получаемые с пищей (это профилактика пищевой аллергии), на патогенные микроорганизмы — вирусы (ротавирус, полиовирус и др.), бактерии (*Salmonella*, *Listeria*, *Clostridium* и т. д.), паразиты (*Toxoplasma*).

Облигатная МФ кишечника способствует синтезу иммуноглобулинов М, А и G, стимулирует созревание лимфоидного аппарата, участвует в продукции интерферонов, лизоцима, веществ противоопухолевой защиты, регулирует баланс между про- и противовоспалительными цитокинами.

Нормофлора кишечника синтезирует также ряд биологически активных веществ, способствующих разрушению аллергенов, нейтрализации экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов. Так, лактобактерии стимулируют фагоцитарную активность нейтрофилов, макрофагов, синтез иммуноглобулинов и образование интерферонов, интерлейкина-1. Бифидобактерии регулируют функции гуморального и клеточного иммунитета, препятствуют разрушению секреторного иммуноглобулина А (белка, который участвует в обеспечении местного иммунитета и является важнейшим маркером иммунного ответа), стимулируют интерферонообразование, вырабатывают лизоцим, который угнетает размножение и рост патогенных бактерий.

Нормофлора толстой кишки способствует регенерации ее слизистой оболочки и процессам дифференцировки клеточных структур.

Таким образом, состояние МФ кишечника — определяющий фактор функционирования иммунной защиты организма в целом.

Кроме того, МФ выполняет **регуляторную функцию** — участвует в регуляции водно-солевого обмена, в рециркуляции желчных кислот, холестерина, оксалатов и других биомолекул. Холестерин-модифицирующая активность нормофлоры, в частности лактобацилл, обуславливает антиатеросклеротический эффект. Медиаторы, синтезируемые нормофлорой, участвуют в регуляции газового состава кишечника и других полостей организма, физиологической активности ЖКТ, моторики толстой кишки и времени транзита кишечного содержимого, объема, консистенции и частоты стула, висцеральной чувствительности, а также влияют на работу сердечно-

сосудистой, кроветворной, иммунной и других систем организма.

**Дезинтоксикационная функция МФ:** в результате биохимической активности микрофлоры происходит биотрансформация ксенобиотиков (чужеродных веществ) в нетоксические продукты и их выведение из организма. Микробные клетки способны аккумулировать (как биоэнтеросорбент) значительные количества различных токсических продуктов, включая тяжелые металлы, фенолы, формальдегиды, яды растительного, животного, микробного и искусственного происхождения и другие ксенобиотики, с последующим выведением их из организма естественным путем. Детоксикация канцерогенов, мутагенов и других онкогенов обуславливает противоопухолевую активность нормальной микрофлоры.

Таким образом, кишечный микробиоценоз может рассматриваться как своеобразный экстракорпоральный орган или система, по своей значимости сопоставимый с другими системами макроорганизма (иммунной, лимфатической, сердечно-сосудистой и т. д.).

Многочисленные физиологические эффекты, оказываемые микробиотой, то есть всей совокупностью живых микроорганизмов, на организм хозяина, представлены в табл. 1.1

**Таблица 1.1. Функции микробиоты**

<b>Локальные и системные функции микробиоты</b>	
Трофические и энергетические функции тепловое обеспечение организма	Ингибирование адгезии патогенов к эпителию
Энергообеспечение эпителия	Перехват и выведение вирусов
Регулирование перистальтики кишечника	Поддержание физико-химических параметров гомеостаза приэпителиальной зоны
Участие в регуляции дифференцировки и регенерации тканей, в первую очередь эпителиальных	Поставка субстратов глюконеогенеза
Поддержание ионного гомеостаза организма	Поставка субстратов липогенеза, участие в метаболизме белков
Детоксикация и выведение эндо и	Участие в рециркуляции желчных

экзогенных ядовитых соединений, разрушение мутагенов, активация лекарственных соединений	кислот, стероидов и других макромолекул
Образование сигнальных молекул, в том числе нейротрансмиттеров	Хранилище микробных плазмидных и хромосомных генов
Стимуляция иммунной системы, обеспечение цитопротекции	Регуляция газового состава полостей
Ингибирование роста патогенов	Синтез и поставка организму витаминов группы В, пантотеновой кислоты и др.
Стимуляция местного иммунитета. образование иммуноглобулинов	

Функции микробиоты реализуются путем внутриклеточных (фагоцитоз, эндоцитоз и др.), дистанционных («сигнальные молекулы») и контактных (через образраспознающие рецепторы) взаимодействий.

В результате внутриклеточных взаимодействий происходит обмен клеточным материалом, микробиота приобретает рецепторы и антигены, становится «своей» для иммунной системы макроорганизма. Посредством такого обмена эпителиальные клетки приобретают бактериальные антигены. Белками toll-рецептор (TLR) и NOD запускается неспецифический и специфический иммунный ответ. Контактными взаимодействиями нормальная микробиота подавляет воспалительные реакции, тормозит пути передачи сигнала, поддерживая тем самым кишечный гомеостаз. Дистанционное взаимодействие осуществляется через продукцию микробиотой в результате своей жизнедеятельности низкомолекулярных метаболитов, которые являются регуляторами и медиаторами («сигнальными молекулами»), регулирующими скорость и выраженность протекания разнообразных физиологических и метаболических функций макроорганизма.

В качестве «сигнальных молекул», ответственных за дистанционные взаимодействия между микро и макроорганизмом, выступает ряд метаболитов и компонентов клеток микробиоты:

- $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК), гистамин, тирамин, серотонин, путрессин, агматин, кадаверин, глутамин, глутаминовая кислота, холин, алкилхолины, фосфорилхолин, циклический аденозинмонофосфат, циклический

- гуанидинмонофосфат, КЖК, в частности масляная кислота;
- стероиды, деконъюгированные и подвергшиеся вторичному бактериальному метаболизму производные желчных кислот;
  - N-ацетилгексапептиды, пептиды, подобные нейротензину, соматостатину кальцитонину;
  - инсулиноподобные белки, белки, подобные гонадотропным гормонам и пролактину;
  - бактериоцины, микроцины;
  - токсины;
  - нуклеиновые кислоты, прежде всего ДНК бактериальных хромосом, перемещающиеся элементы (транспозоны), плазмиды.

**Таблица 1.1.1. Основные биологически активные амины, синтезируемые микробиотой**

<b>Микроорганизм</b>	<b>Биологически активные вещества</b>	<b>Физиологический эффект</b>
Lactobacillus spp., Enterococcus	Гистамин	Гипотензия, аллергия
Enterococcus faecalis	Тирамин В-фенилэтиламин	Гипертензия, головная боль 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,	Глутамин	Множественные

Lactobacillus paracasei, Lactococcus lactis		
Escherichia coli, Pseudomonas	GABA	Миорелаксация, анксиолитическое действие

Например. ГАМК антистрессорный медиатор, который продуцируется в больших количествах бактериальной микрофлорой. образует единый пул с эндогенной фракцией ГАМК. Изменение уровня ГАМК у больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК), возможно, объясняет наличие низких порогов возбуждения, склонность к повышенной возбудимости и тревожности, пониженный порог болевой чувствительности у данной группы пациентов по сравнению со здоровыми субъектами.

Контактные взаимодействия реализуются на поверхности эпителия, где иммуночувствительные клетки разных типов осуществляют активный анализ нормальной микрофлоры, патогенных бактерий и других антигенов. К таким клеткам относятся:

- энтероциты (эфферентные датчики «сигналов опасности» в микросреде. которые, секретирова дефенсины, IgA, хемо и цитокины, регулируют неспецифическую резистентность и специфические иммунные ответы);
- М-клетки (специализированные и расположенные на поверхности лимфоидных фолликулов, анализируют среду и переносят антигены из просвета в нижележащие дендритные и другие антигенпредставляющие клетки);
- дендритные клетки (участвуют в иммунном надзоре, могут поглощать и задерживать живые непатогенные бактерии и переносить их в брыжеечные лимфоузлы, где вызывается местный иммунный ответ).

Кроме того, существует связь между энтероцитами и дендритными клетками посредством выработки медиаторов, приводящих к активизации последних.

Способность иммуночувствительных клеток различать патогенные и непатогенные бактерии отчасти обусловлена двумя главными системами обра- спознающих рецепторов: семейством TLR и молекулами NOD/CARD (от англ. nucleotide-binding oligomerization domain/caspase

recruitment domain-нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации/домен, привлекающий каспазы). Белки TLR и NOD запускают неспецифический и специфический иммунные ответы, включая синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов, и играют основополагающую роль в активации клеток иммунной системы в ответ на определенные комбинации молекул, связанные с микроорганизмами.

Ранее считалось, что TLR способны распознавать структуры патогенов и не реагируют на лиганды нормальной микробиоты. Относительно недавно были представлены доказательные данные о том, что лиганды нормальной микробиоты кишечника взаимодействуют с TLR в физиологических условиях. Это взаимодействие обеспечивает осуществление важных физиологических функций в организме, способствует подавлению воспалительных реакций и торможению определенных путей передачи сигнала, тем самым поддерживая кишечный гомеостаз.

В норме кишечный микробиоценоз каждого человека обеспечивает необходимое количество и профиль конечных метаболитов (известно около 25 000 низкомолекулярных соединений микробного происхождения):

лактоны, пептидные феромоны, фураноны и другие аутоиндукторы, участвующие в реализации кворум-сенсинг феномена;

белки, аденозинтрифосфат и другие соединения, продуцируемые при стрессовых воздействиях;

- летучие жирные и другие органические кислоты;
- различные белки, пептиды и аминокислоты;
- разнообразные простейшие метаболиты микробных клеток (CH<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>S, NO, CO, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> т.д.);
- нуклеиновые кислоты, нуклеотиды, нуклеозиды;
- витамины;
- амины, полиамины, гормонсхожие субстанции, нейротрансмиттеры;
- полисахариды, олигосахариды, пептидогликаны, липотейхоевые кислоты, мурамилдипептиды, гликопептиды, липополисахариды, фосфолипиды и другие;
- антимикробные соединения;
- пектины, биосурфактанты, пигменты и т.д.

Микроорганизмами кишечника путем деструкции и метаболизации

попадающих с пищей неперевариваемых пищевых волокон (устойчивых крахмалов, целлюлозы, полисахаридов, олигосахаридов, пектинов и т.д.), азотсодержащих веществ (различных белков, мочевины, нитратов и т.д.), липидов, нуклеиновых кислот, гликозидов, аминсахаров, хитинов, органических кислот и других компонентов синтезируется большое количество классов и отдельных низкомолекулярных метаболитов.

Наиболее изучены по своим потенциальным биологическим эффектам: КЖК, желчные кислоты, метаболиты холина, различные производные фенола, бензола и фенила, дериваты индола, витамины, полиамины, липиды, ферменты и другие белки, аминокислоты, катехоламины и другие нейромодуляторы, газовые молекулы.

Жирные кислоты (лактат, ацетат, пропионат, бутират, сукцинат), спирты и газы (водород, метан) играют ведущую роль в энергообеспечении эпителия.

Хорошо известно антимикробное действие молочной и уксусной кислот: они проникают через мембрану, выделяют ионы гидроокиси в нейтральную цитоплазму, что приводит к подавлению жизненных функций клетки. При рН выше 4,5 ингибирующий эффект уксусной кислоты более выражен, а при рН ниже 4,0 выше антимикробная активность молочной кислоты. Выраженной антимикробной активностью по отношению к широкому кругу патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) обладают также водорода пероксид (перекись водорода) и диацетил. КЖК, лактат и другие способны ингибировать рост сальмонелл, дизентерийных шигелл, многих грибов. В то же время их бактериостатический эффект не распространяется на резидентную микрофлору. В то же время низкомолекулярные метаболиты, блокируя своими адгезинами рецепторы эпителиоцитов, препятствуют адгезии патогенной микрофлоры к эпителию и обладают способностью индуцировать хемотаксис бактерий. Этот эффект, с одной стороны, дает возможность нормальной микрофлоре, не обладающей локомоторным аппаратом (например, бактероидам), но ассоциированной с подвижными видами, заселять свои экологические ниши. С другой стороны, низкомолекулярные метаболиты и некоторые короткие пептиды играют роль репеллентов по отношению к ряду болезнетворных бактерий.

Метаболиты микробиоты помогают эпителию поддерживать необходимые значения физико-химических параметров гомеостаза: редокс-потенциал, рН, реологические характеристики в контактной зоне.

Газы диффундируют в кровотоки, образуя нестабильные комплексы с гемоглобином, впоследствии высвобождаются в легких, влияя на регуляцию кислородного обмена. Вторичные микробные метаболиты, то есть вещества стероидной природы конъюгаты желчных кислот с последующим образованием эстрогеноподобных субстанций, оказывают влияние на дифференцировку и пролиферацию эпителиальных и некоторых других тканей, на экспрессию генов или изменяют характер их действия.

Микробные метаболиты, образующиеся в кишечнике, поддерживают иммунологическое равновесие макроорганизма. Например, низкомолекулярные пептиды могут стимулировать развитие и функции лимфатических клеток с Т-хелперным (индукторным) фенотипом. Бактериальные флагеллины (белковый компонент микробных жгутиков), реагируя с TLR5, участвуют в активации кишечного мукозного иммунитета, в хемотаксисе как патогенных, так и симбиотических бактерий. Дендритные клетки, локализованные в слизистом слое кишечника, отвечают на воздействие флагеллина бактерий адгезией к клеткам тканей хозяина и быстрой продукцией хемокинов, антимикробных пептидов и цитокинов, участвующих в инициации иммунных ответов. В ответ на воздействие флагеллина CD103<sup>+</sup> дендритные клетки продуцируют интерлейкин-23 (IL-23) и частично индуцируют синтез врожденными лимфоидными клетками цитокина IL-22, что стимулирует защитные иммунные механизмы хозяина, связанные с эпителиальными клетками. Взаимодействие бактериальных ДНК, содержащих метилированные цитозин фосфат гуанозин динуклеотиды с TLR9, позволяет микробам-симбионтам выступать в качестве локального адьюванта иммунных ответов. Пептидогликаны симбиотических бактерий, поступающие из просвета кишечника в значимых количествах в сыворотку крови, повышают иммунный ответ нейтрофилов костного мозга в отношении пневмококков и стафилококков (Ардатская М.Д.).

Некоторые эффекты низкомолекулярных метаболитов микрофлоры указаны в табл. 1.2.

**Таблица 1.2. Физиологические эффекты метаболитов кишечной микробиоты.**

Эффект	Метаболиты
Энергообеспечение эпителия	КЖК (уксусная, пропионовая,

	масляная)
Антибактериальный эффект	Пропионовая кислота (пропионат)
Регуляция пролиферации и дифференцировки эпителия	Пропионовая кислота (пропионат), масляная кислота (бутират)
Поставка субстратов глюконеогенеза	Пропионовая кислота (пропионат)
Поставка субстратов липогенеза	Уксусная кислота (ацетат), масляная кислота (бутират)
Блокировка адгезии патогенов к эпителию	Пропионовая кислота (пропионат)
Активация фагоцитоза	Формиат
Регулировка моторной функции кишечника	ГАМК, глутамат, КЖК и их соли
Поставка субстратов для синтеза коферментов	В-аланин
Усиление местного иммунитета	Масляная кислота (бутират)
Поддержание ионного обмена	Все КЖК и их соли

Как видно из приведенной таблицы, особая роль среди метаболитов микробиоты принадлежит КЖК насыщенным алкил монокарбоновым слабым кислотам с длиной цепи от 2 до 5 атомов углерода. К ним относятся: уксусная (C<sub>2</sub>), пропионовая (C<sub>3</sub>), масляная (C<sub>4</sub>), валериановая (C<sub>5</sub>), капроновая (C<sub>6</sub>), изомасляная (изоC<sub>4</sub>), изовалериановая (изоC<sub>5</sub>), изокапроновая (изоC<sub>6</sub>), а же их соли, которые образуются в результате ферментации сахаров анаэробными сахаролитическими микроорганизмами. Многочисленные физиологические эффекты КЖК включают: энергообеспечение эпителия, поставку субстратов липо- и глюконеогенеза клеткам макроорганизма, поддержание ионного обмена, антибактериальный эффект и блокировку адгезии патогенов, активацию местного иммунитета, регуляцию и дифференцировку эпителия, то есть данные соединения являются ключевым звеном в поддержании здоровья человека.

Важнейшее значение имеют уксусная, пропионовая и масляная кислоты. Множественные положительные эффекты масляной кислоты в настоящее время активно изучаются на высочайшем методическом уровне (Sharma M., Shulka G., Hamer H.M.). Основная функция масляной кислоты снабжение энергией клеток слизистой оболочки толстой кишки

(колоноцитов) и поддержание их в здоровом функциональном состоянии. Масляная кислота как продукт жизнедеятельности филометаболического ядра кишечной микробиоты является основным регулятором водно-электролитного баланса в толстой кишке, способствует всасыванию избыточной воды в толстой кишке, предотвращая диарею. Выступая в качестве энергетического и регулирующего субстрата для колоноцитов, масляная кислота регулирует процессы развития и обновления клеток слизистой оболочки толстой кишки, укрепляет защитный барьер слизистой оболочки, снижает висцеральную чувствительность толстой кишки к раздражающим стимулам, в первую очередь к растяжению толстой кишки при ряде состояний (табл. 1.3). В 2009 г. применение масляной кислоты в качестве лекарственного средства для снижения висцеральной чувствительности запатентовано в Европейском союзе (Vanhoutvin S.A.L.W et al).

**Таблица 1.5. Физиологические эффекты масляной кислоты**

<b>Физиологические эффекты</b>	<b>Фармакологическое действие</b>	<b>Применение</b>
Восстановление трофики слизистой оболочки толстой кишки	Антиатрофическое (анаболическое) действие	Атрофические, воспалительные, ишемические, дисциркуляторные процессы в толстой кишке
Прямое противовоспалительное действие и регулирование защитного барьера слизистой оболочки	Противовоспалительное действие. Восстановление барьерных функций	Воспалительные процессы в толстой кишке. Заболевания печени, пищевая аллергия
Регуляция процессов дифференцировки и пролиферации	Проапоптотическое действие	Воспалительные и неопластические процессы в толстой кишке
Регуляция водно-электролитного баланса в толстой	Антидиарейное действие	Синдром диареи

кишке		
Создание благоприятной среды для роста собственной полезной микрофлоры	Пребиотическое действие	Синдром дисбиоза

Поскольку масляная кислота играет ключевую роль в физиологии эпителия кишечника, являясь не только источником энергии, но и влияя на широкий спектр клеточных функций и кишечный гомеостаз в целом, ее можно рассматривать в качестве биомаркера таких заболеваний, как ВЗК, СРК, опухоли толстой кишки, диарея на фоне АБГ. В частности, механизм антиканцерогенного действия масляной кислоты включает следующие процессы:

- ингибирование гистоновой деацетилазы;
- снижение активности активатора плазминогена развитие менее инвазивного опухолевого фенотипа;
- усиление активности детоксицирующего фермента глутатион-S-трансферазы;
- угнетение факторов роста эндотелия сосудов и индуцируемый гипоксией фактор  $1\alpha$  → замедление роста сосудов опухоли.

Восстановление необходимых концентраций бутирата в толстой кишке рассматривается на сегодняшний день как эффективный способ поддержания гомеостаза и эубиоза толстой кишки, а также лечения и профилактики заболеваний толстой кишки. Важно отметить, что основными продуцентами бутирата являются не бифидо- и лактобактерии, чаще всего используемые в средствах для восстановления кишечного микробиоценоза, а полезные представители других групп бактерий зубактерии, пептококки, фузобактерии и непатогенные клостридии.

В норме продукция основных КЖК кишечной микробиотой сопровождается минимальным количеством их изоформ. В проксимальных отделах толстого кишечника, где идет наиболее интенсивный их синтез, концентрация КЖК максимальна (70-140 ммоль/л) и снижается по мере продвижения к дистальным отделам (20-70 ммоль/л). Вследствие индивидуальных различий в составе кишечной микробиоты варьирует и уровень КЖК при его измерении в кале у разных людей. Но их соотношение является стабильным и составляет следующую пропорцию:

ацетат: пропионат: бутират 60:20:18 [87, 88]. Указанный диапазон уровней и соотношения КЖК является важным параметром кишечного гомеостаза.

Низкомолекулярные соединения микробного происхождения всегда присутствуют в биологических жидкостях здорового и больного человека. Нарушение гомеостаза этих молекул служит фактором риска различных заболеваний.

Многие известные метаболиты кишечной микробиоты применяются в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве в виде антибиотиков, противораковых средств, иммунодепрессантов, гипохолестеринемических, противовирусных, противогельминтных препаратов, нутрицевтиков, экзополисахаридов пищевого и промышленного назначения, сурфактантов, гербицидов, различных энзимов, аминокислот, витаминов, вакцин и т.д. Развитие современных биотехнологий в последнее десятилетие, а также накопленные знания о молекулярном языке симбиотических микроорганизмов способствуют интенсивной разработке и производству следующих поколений лекарственных средств, биологически активных пищевых добавок и продуктов функционального питания с учетом дифференцированного подхода к выявлению определенных видов бактерий, вовлеченных в специфические метаболические процессы (например, роль *Roseburia spp.* в продукции бутирата и идентификация муцинрасщепляющей бактерии *Akkermansia muciniphila*).

### **§ 1.1.1 ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ 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 В2 (рибофлавин) и витамин D. Избыточное питание приводящее к сдвигу бактериального разнообразия кишечника также нашел свое отражение в патогенезе ожирения и сахарного диабета 2-го типа. 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 Firmicutes 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 исследованиях 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 синтезируют витамин В2. 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 108—109 КОЕ в 1 сут, что соответствует 100 г йогурта или кефира с содержанием бифидобактерий не менее 10<sup>6</sup> 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 микробиотой кишечника. Экзогенно поступающий витамин D путем последовательных реакций гидроксилирования в печени и почках превращается в активную форму — 1,25-дигидроксивитамин D<sub>3</sub>, 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<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> 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 ( $\log_2FC$  1,67,  $p<0,01$ ), тогда как рода *Haemophilus* и *Veillonella* менее многочисленной ( $\log_2FC$   $-2,92$  и  $-1,46$ ,  $p<0,01$  соответственно), чем в другом подмножестве (первый и второй терциль). ПЦР ( $r= -0,170$ ,  $p=0,039$ ), E-селектин ( $r=-0,220$ ,  $p=0,007$ ) и распространенность родов *Sorngococcus* ( $r=-0,215$ ,  $p=0,008$ ) и *Bifidobacterium* ( $r=-0,269$ ,  $p=0,001$ ) обратно коррелировали с 25(OH)D. После корректировки на возраст, пол, сезон и ИМТ 25(OH)D были обратно пропорционально количеству представителей родов *Sorngococcus* ( $\beta= -9,414$ ,  $p=0,045$ ) и *Bifidobacterium* ( $\beta=-1,881$ ,  $p=0,051$ ), 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 — В1, В2, В3, В4, В5, В6, В9, В12, Н, К и др. (кофакторы ферментных систем), а также оказывать регуляторное влияние на усвоение этих и других витаминов и витаминоподобных веществ — А, С, Е, Р, 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 эффекты 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 К, группы В, 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.

## **§ 1.2 СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ПО ИЗУЧЕНИЮ МИКРОБИОТЫ ЧЕЛОВЕКА- ПРОЕКТЫ В РАЗЛИЧНЫХ 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 сегодня значительно продвинули понимание кишечного микробиома. 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 высокзатратных 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.

### **§ 1.2.1 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. 14— 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.

## II ГЛАВА

### НАРУШЕНИЯ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА

Учитывая огромную роль кишечной МФ в жизнедеятельности макроорганизма, естественно ожидать, что нарушения микробиоценоза повлияют и на здоровье человека. Кишечная МФ может качественно и количественно изменяться под воздействием ряда экзогенных и эндогенных факторов, что приводит к нарушению нормобиоценоза, которое получило название «дисбактериоз (дисбиоз) кишечника» (ДК). В настоящее время отношение к проблеме ДК и необходимости его коррекции является неоднозначным. Критике подвергается сам термин «дисбактериоз» как, прежде всего, микробиологическое понятие, отражающее сдвиг равновесия в среде МФ и не имеющее прямого отношения к клинике. Однако если для обозначения состояния динамического равновесия между макроорганизмом и населяющим его микромиром признается право существования термина «эубиоз», то для обозначения нарушений данного равновесия вполне логичен термин «дисбиоз». Проблема усугубляется отсутствием надежных способов исследования МФ и ее локализации в кишечнике, а также тем, что в большинстве случаев нет явных корреляций между выявляемыми нарушениями нормобиоценоза и клиническими проявлениями патологии у человека.

Нормальный состав кишечной микрофлоры и ее функциональная активность могут быть только при нормальном физиологическом состоянии организма. Нарушения микробиоценоза тонкой и толстой кишки развивается вследствие воздействия целого набора агрессивных факторов:

1. ятрогенных воздействий (применения АБ средств, гормонов, цитостатиков, лучевой терапии, оперативных вмешательств);
2. факторов питания (дефицита пищевых волокон, наличия в пищевых продуктах антибактериальных компонентов, консервантов, красителей и др., нерегулярного питания, внезапных изменений режима и рациона питания, несбалансированного по составу нутриентов и минорных компонентов питания);
3. различных стрессовых ситуаций;

4. заболеваний внутренних органов, в частности острых инфекционных заболеваний ЖКТ;
5. снижения иммунного статуса;
6. ксенобиотиков различного происхождения;
7. нарушений биоритмов (в дальних поездках и т.п.)

«Дисбактериоз кишечника» 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, определяется термином «дисбактериоз». Более употребительным в настоящее время является термин «дисбиоз», который представляет собой более широкое понятие, включающее наличие изменений со стороны не только кобактериального пула микроорганизмов, но и вирусов, простейших, грибов, и применяется для обозначения нарушений состава микробиоты в разных биотопах организма человека.

Для описания изменений в тонкой кишке в литературе применяется термин «синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке» (СИБР), под которым понимается патологическое состояние, в основе которого лежит повышенное заселение тонкой кишки, преимущественно фекальной микрофлорой, сопровождающееся хронической диареей и мальабсорбцией, в первую очередь жиров и витамина В. [13].

Существуют и другие определения СИБР, в частности как состояния, характеризующегося повышенным количеством и/или нарушением состава микробиоты в тонкой кишке, проявляющегося нарушением пищеварения и развитием мальабсорбции [14].

Учитывая тесную взаимосвязь микробиота-макроорганизм, микробиота не может не участвовать в возникновении патологии различных систем макроорганизма. Все больше внимания при оценке патофизиологических аспектов заболеваний уделяется связи кишечник-микробиота-мозг. Эта связь приобретает все большее значение при изучении биологических и физиологических основ психических, неврологических, возрастных и нейродегенеративных расстройств. Микробиота и мозг взаимодействуют друг с другом различными путями, включая эндокринные (кортизол), иммунные (цитокины)

ДК — это не болезнь, а лишь отклонение одного из параметров гомеостаза. Он всегда вторичен, хотя может выступать в качестве начального этапа формирования заболеваний или же усугублять их

течение. В МКБ (Международная классификация болезней) отсутствует рубрика для обозначения ДК, и многие клиницисты, особенно зарубежные, практически не используют этот термин, предпочитая указывать конкретные клинические ситуации, связанные с нарушениями в кишечной МФ, например синдром избыточного бактериального роста, антибиотикоассоциированная диарея и т. д.

Однако в отечественной врачебной практике, в некоторых медицинских литературных источниках и среди пациентов по-прежнему популярен этот термин. Поэтому считаем необходимым сделать небольшой экскурс в традиционные (сложившиеся ранее) представления о ДК, а затем рассмотреть современные терапевтические подходы к разрешению некоторых конкретных клинических ситуаций, обусловленных нарушениями со стороны кишечной МФ.

Выделяют 4 основных вида нарушений микроэкологии кишечника:

1. увеличение численности патобионтов;
2. снижение численности комменсальных микроорганизмов;
3. уменьшение микробного разнообразия;
4. нарушения метаболической активности микробиоты.

В зависимости от типа нарушений кишечного микробиоценоза выделяют 2 основных типа дисбиоза: таксономический (1-3 виды нарушений) и метаболический (4 тип изменений), которые чаще всего встречаются в комбинации.

## **§ 2.1 ДИСБАКТЕРИОЗ КИШЕЧНИКА: ТРАДИЦИОННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ**

Для обозначения клинико-лабораторного синдрома, характеризующегося изменением качественного и/или количественного состава нормальной кишечной МФ, перемещением различных ее представителей в несвойственные им места обитания, а также метаболическими и иммунными нарушениями, сопровождающимися у части пациентов клиническими симптомами, во второй половине XX в. во врачебную практику был введен термин «дисбактериоз кишечника». Позже был предложен более широкий термин — «дисбиоз кишечника» (от лат. *dys* — нарушение, расстройство, *bios* — жизнь), обозначающий нарушение функционирования и механизмов взаимодействия организма человека, его МФ (не только микробов, но и грибов, простейших и др.) и окружающей среды.

Как отмечено выше, ДК всегда рассматривался не как самостоятель-

ная нозологическая форма, а как симптомокомплекс (синдром), подразумевающий уменьшение общего количества нормальной МФ с замещением ее видами, которые в норме присутствуют в минимальном количестве или отсутствуют вовсе. Этот микробный дисбаланс может быть длительным или возникать периодически, не всегда проявляется клинически, а небольшие временные колебания числа отдельных микроорганизмов обычно устраняются самостоятельно. В такой трактовке (как синдром) термин «ДК», на наш взгляд, может быть приемлем на первичном этапе диагностики, и будет использован нами в настоящем издании.

Появление различных нарушений со стороны нормофлоры (состава, функционирования и др.) обусловлено многими причинами экзогенного и эндогенного происхождения. Их необходимо знать для организации первичной профилактики. Среди экзогенных факторов играют роль:

- антропогенное ухудшение экологии — обилие в окружающей среде (почва, воздух, вода) различных ксенобиотиков (промышленных и бытовых загрязнителей, сельскохозяйственных ядохимикатов и др.), низкое качество воды, в том числе ее бактериологическая загрязненность;

- воздействие радиации, в том числе в малых дозах, и избыточное ультрафиолетовое облучение, в частности использование соляриев;

- неадекватное питание: несбалансированный рацион (при избыточном употреблении мясных продуктов увеличивается количество эшерихий, клостридий и уменьшается — ацидофильных бактерий), дефицит пищевых волокон (снижается содержание лактобактерий, энтерококков и других видов, способствующих функциональной активности системы местного иммунитета), витаминов и других нутриентов; потребление пищи, содержащей консерванты, антибиотики, красители и др.; продолжительное голодание или резкая смена рациона и режима питания;

- лекарственные воздействия, прежде всего антибиотики, гормоны, цитостатики и иммунодепрессанты, в том числе скрытое потребление гормонов и антибиотиков с продуктами животноводства (некоторые авторы рассматривают проявления ДК, вызванные лекарственными воздействиями, как одну из форм лекарственной болезни);

- злоупотребление слабительными раздражающего действия, желчегонными средствами;

- кишечные инфекции (сальмонеллез, шигеллез, йерсиниоз, кампилобактериоз, рота- и энтеровирусные инфекции и др.), гельминты;

- стресс (длительные психоэмоциональные или физические перегрузки,

серьезная травма, ожоговая болезнь, оперативные вмешательства, резкая смена климатических и географических поясов, жизнь в замкнутом пространстве и в экстремальных условиях — Арктика, Антарктика, высокогорье, космос и т. д.) и др.;

- нездоровый образ жизни — недосыпание, гиподинамия, чрезмерное употребление кофе и энергетических напитков, использование снотворных средств и др., злоупотребление алкоголем (он вызывает гибель бифидобактерий, что является одной из причин частых кишечных расстройств у алкоголиков);

- гидроколонотерапия — псевдонаучная практика очистки толстой кишки от «шлаков» сифонными клизмами, ставшая достаточно популярной.

Среди эндогенных факторов следует отметить:

- функциональные и воспалительные заболевания органов пищеварения;

- различные онкологические заболевания;

- урогенитальные инфекции;

- иммунодефицитные состояния, инфекционно-аллергические заболевания;

- болезни обмена веществ (сахарный диабет и др.);

- гипоксии и гипоксемии любого генеза;

- младенческий и старческий возраст.

Все эти факторы влияют не только и не столько на МФ, сколько на состояние адаптационных систем организма, делая его уязвимым для любых патогенных или условно-патогенных воздействий.

Изменения со стороны МФ кишечника могут быть обусловлены сезонными изменениями характера питания и свойств организма; воздействием профессиональных вредностей; возрастными изменениями организма, в том числе касающимися состава и качества МФ: увеличение количества гемолитической флоры, возрастание числа штаммов, синтезирующих холестерин, снижение «канцеролитических» свойств кишечной палочки и др.

При многочисленности причин ДК главными из них являются *антибиотикотерапия, кишечные инфекции и ферментопатии* первичного (лактазная, глютенная недостаточность) и вторичного характера, которые нередко имеют место при многих заболеваниях ЖКТ.

ДК не только может быть следствием различных патологических процессов, но и усугублять характер и течение заболеваний, влияя на

клинические проявления.

## § 2.2 КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

При ДК клинические проявления могут полностью отсутствовать либо выражаться кишечными симптомами разной степени тяжести, нарушениями обменных процессов, иммунного статуса, инфекционными осложнениями, что зависит не только от наличия ДК, но и от компенсаторных возможностей организма. При этом не имеется четких доказательств, что происхождение симптомов обусловлено именно ДК, а не его причинными или сопутствующими факторами. Наиболее частые проявления связаны с ЖКТ.

**Кишечные симптомы** проявляются диареей, метеоризмом, урчанием в животе, чувством неполного опорожнения кишечника, императивными позывами на дефекацию. Реже отмечаются запоры или неустойчивый стул (чередование поносов и запоров). Могут появляться и симптомы **желудочной диспепсии** — отрыжка и неприятный вкус во рту, чувство переполнения в желудке, тошнота при сохраненном аппетите, рвота.

**Аноректальный синдром** может возникнуть из-за частой дефекации, сопровождается тупой болью в заднем проходе, зудом, жжением кожи промежности и вокруг ануса, рецидивирующими трещинами.

**Болевой синдром** характеризуется болями в животе различного характера, локализации и степени выраженности. Дистензионные боли (за счет повышения давления в кишечнике газами, избыточным объемом жидкого содержимого) имеют тянущий характер, спастические — схваткообразный. В норме в ЖКТ за сутки образуется несколько литров газов, большая часть которых всасывается через кишечную стенку, и только 600-1000 мл выделяется через прямую кишку. При поражении тонкой кишки боли чаще локализуются в околопупочной области, а толстой кишки — в подвздошных областях, уменьшаются после дефекации и отхождения газов. Боли, обусловленные регионарным лимфаденитом, носят постоянный характер с локализацией левее и выше пупка, усиливаются после физической нагрузки и дефекации.

**Синдром мальабсорбции** развивается при тяжелом поражении тонкой кишки. Он обусловлен дефицитом разных нутриентов и сопровождается симптомами белково-энергетической (истощение, отеки) и поливитаминовой недостаточности, анемии (железодефицитной, витамин В<sub>12</sub>-фолие-водефицитной), неврологических нарушений, гипокальциемии и др., а их выраженность

определяется степенью нарушения всасывания.

**Аллергические реакции и заболевания** могут рассматриваться как системное проявление ДК (по некоторым данным, у взрослых пациентов встречаются до 80 % случаев аллергий при ДК). Они протекают в виде аллергических реакций немедленного и замедленного типа (крапивница, отек Квинке, бронхиальная астма, атопический дерматит и др.) или в виде непереносимости определенных пищевых продуктов (обильный жидкий стул, вздутие и боли в животе, тошнота, рвота, снижение АД).

Возможны **симптомы интоксикации**, обусловленные в значительной степени синдромом избыточного бактериального роста и присоединением патогенной флоры: повышение температуры тела, общее недомогание, отсутствие аппетита, головные боли и др.

Приводя к **иммунологическим нарушениям**, ДК может способствовать частым рецидивирующим инфекциям верхних дыхательных путей, грибковым поражениям, аллергическим реакциям и др.

Считается, что ДК может способствовать развитию:

- нарушений холестерина обмена;
- артериальной гипотензии и гипертензии;
- ревматоидного артрита, спондилоартритов, других поражений суставов и соединительной ткани;
- злокачественных образований желудка, толстой кишки, груди;
- мочекаменной болезни;
- коагулопатий;
- кариеса;
- нарушений менструального цикла у женщин, снижению эффективности гормональных противозачаточных средств;
- эндо- и суперинфекции различной локализации.
- синдрома «трансплантат против хозяина».

Выраженность изменений в нормофлоре не всегда коррелирует с выраженностью клинических симптомов, что иногда не позволяет связать их именно с ДК.

### **§ 2.3. КЛАССИФИКАЦИЯ ДИСБАКТЕРИОЗА КИШЕЧНИКА**

Классификаций ДК достаточно много, но унифицированной, как и терминологии, обозначающей данную проблему здоровья, нет, поэтому предлагаются классификации этой патологии по разным критериям:

1. *Степень выраженности дисбаланса микрофлоры кишечника:*

- I ст.: незначительное (на 1-2 порядка) снижение содержания облигатных представителей (бифидо- и/или лактобактерий), анаэробы преобладают над аэробами, количество сапрофитной или условно-патогенной микрофлоры кишечника (дрожжеподобные грибы рода *Candida*, энтеробактерии, стафилококки, стрептококки, клостридии и др.) не увеличено, либо имеется небольшое увеличение количества УПМ одного-двух видов до  $10^3$  КОЕ/г при нормальном количестве бифидобактерий, клинических проявлений нет;

- II ст.: умеренное или значительное (менее  $10^7$ ) снижение содержания бифидобактерий при нормальном или сокращенном количестве лактобактерий или их сниженной кислотообразующей активности, сочетающееся с выраженными изменениями в составе аэробной микрофлоры (появление измененных форм кишечной палочки, одного или нескольких представителей УПМ в большом количестве), количество анаэробов и аэробов примерно одинаковое; размножение протеев до  $10^5$  КОЕ/г и выше или грибов рода *Candida*; возможны незначительные функциональные расстройства пищеварения;

- III ст.: значительное подавление анаэробного микробного компонента, прежде всего бифидобактерий ( $10^{5-6}$  КОЕ/г) и лактобацилл, с избыточным размножением различных видов УПМ и патогенной газообразующей микрофлоры, снижением количества полноценных эшерихий, размножением протеев, золотистого стафилококка; количество аэробной флоры превышает количество анаэробной, появляются клинические симптомы кишечной дисфункции: запор или диарея, метеоризм, боль, снижение аппетита;

- IV ст.: бифидофлора резко снижена или отсутствует, значительно уменьшено количество лактофлоры, выраженные количественные и качественные изменения эшерихий, увеличено количество УПМ. Расстройства со стороны различных органов ЖКТ могут сопровождаться деструктивными изменениями кишечной стенки, развитием бактериемии и сепсиса, МФ может выявляться в органах и биологических средах, которые в норме стерильны (кровь, моча и др.), появляются дополнительные очаги инфекции. Клинически выявляются патологические примеси в кале, симптомы общей интоксикации и др.

2. *Преобладающий вид патогенной флоры:* стафилококковый, протейный, клебсиеллезный, бактериоидный, клостридиозный, кандидамикозный, ассоциированный (стафилококковый, протейный, дрожжевой) и др.

### 3. Клинические формы и компенсация:

- латентная форма (компенсированная) — нарушения МФ выявляются лишь при исследовании микробного спектра кишечной микрофлоры, клинических признаков нет;

- локальная форма (субкомпенсированная) — местный воспалительный процесс в кишечнике с соответствующей клинической картиной колита или энтерита;

- генерализованная форма с бактериемией или с сепсисом (декомпенсированная) — выраженные расстройства со стороны ЖКТ с явлениями интоксикации, иммунными нарушениями. Эта форма возможна при нарушении функциональных барьеров и резком снижении резистентности макроорганизма.

## § 2.4 КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ СОСТАВА И ФУНКЦИЙ МИКРОФЛОРЫ

В настоящее время достаточно известны некоторые конкретные клинические ситуации, определенно связанные с нарушением состава и функций микрофлоры: синдром избыточного бактериального роста (СИБР), диарея путешественников, антибиотик-ассоциированная диарея, псевдомембранозный колит.

**Синдром избыточного бактериального роста** (в англоязычной литературе — bacterial overgrowth syndrome) — это избыточное заселение толстокишечной МФ вышележащих отделов кишечника (12-перстной, тощей, начальных отделов подвздошной кишки) и качественное изменение МФ тонкой кишки, приводящее к нарушениям всасывания питательных веществ и витаминов, особенно жиров и жирорастворимых витаминов. Причинными факторами СИБР являются:

- анатомические и структурные нарушения — хирургические операции на органах ЖКТ (гастрэктомия, пилоропластика, операции на кишечнике, спаечная болезнь с обструкцией и др.), лимфома, радиационные поражения кишечника, дивертикулез, болезнь Крона и др.;

- нарушения моторики — диабетическая висцеральная нейропатия, склеродермия, прием лекарств, угнетающих моторику и др.;

- снижение кислотности желудочного сока (после гастрэктомии, длительный прием ингибиторов протонного насоса);

- первичные и вторичные нарушения всасывания;

- иммунодефицитные состояния;

- лечение антибиотиками.

Клинические проявления включают симптомы причинного фактора (основного заболевания), кишечные симптомы (диарея, боли в животе, метеоризм, повышенное количество выделяемых зловонных газов — более 2 л/сутки), синдром мальабсорбции (потеря массы тела, гиповитаминозы А, D, E, К, В<sub>12</sub>), образование оксалатных камней в почках.

**Диарея путешественников** характеризуется учащенным (3 и более раз в сутки) неоформленным стулом, возникающим при перемене постоянного места жительства, особенно при путешествиях в страны с жарким климатом и неблагоприятной эпидемической обстановкой. Возбудителями могут быть любые кишечные патогены: токсигенные виды эшерихий, кампилобактер, сальмонеллы и др., а также вирусы (рота-, энтеровирус и др.) и простейшие (лямблии, амебы и др.). Путь заражения — фекально-оральный, в том числе с пищей и водой из загрязненных источников.

Заболевание начинается в первые 2-3 дня после приезда (реже — через 6-10 дней), проявляется водянистой диареей 3-8 раз в сутки (редко более 15), длится обычно 3-5 дней.

**Антибиотик-ассоциированная диарея** (эпизод диареи, ассоциированный с курсом лечения антибиотиками в отсутствие других причин) при использовании антибиотиков и антисептиков встречается достаточно часто, так как они уничтожают не только патогенную, но и нормальную флору. Чаще всего ее вызывают цефалоспорины 3-го поколения (15-30 % пациентов), защищенные пенициллины (10-25 %), ампициллин (5-10 %). Способствующими факторами являются длительные и повторные курсы антибиотикотерапии, сочетанное их применение, а также факторы риска со стороны пациента: детский и пожилой возраст, серьезные сопутствующие заболевания, хронические заболевания ЖКТ, желудочно-кишечные вмешательства, иммунодефицит и др.

Среди механизмов развития антибиотик-ассоциированной диареи следует отметить ослабление барьерной функции нормофлоры под влиянием антибиотиков и активацию патогенной МФ; изменение метаболизма МФ с ухудшением ферментации нутриентов; побочные эффекты последних в виде прямого влияния на моторику (например, эритромицин является агонистом рецепторов к мотилину, поэтому стимулирует моторику ЖКТ).

Антибиотик-ассоциированная диарея проявляется в виде нескольких форм:

- простая диарея (наиболее частая); геморрагический колит;
- псевдомембранозный колит.

**Простая антибиотик-ассоциированная диарея** развивается на 2-8-й день лечения антибиотиком, как при оральном, так и при парентеральном введении (исключения составляют аминогликозиды, не влияющие на МФ при парентеральном применении). Диарея обычно легкая и умеренная, редко сопровождается абдоминальными болями и повышением температуры, обычно быстро заканчивается после отмены или уменьшения дозы антибиотиков.

**Геморрагический колит** (предполагаемый возбудитель — *Klebsiella oxytoca*) проявляется абдоминальной болью, коликами, императивными позывами, тенезмами (в 98 %), диареей (> 15 раз/сут) с видимой кровью в стуле, без лихорадки (или с субфебрильной температурой), иногда — воспалительными маркерами в крови (30-60 %). Эндоскопически выявляются изменения в толстом кишечнике (больше в правых отделах): застойная слизистая, иногда множественные эрозии. Продолжительность симптомов — 1-17 дней, изменения слизистой проходят после отмены антибиотика обычно через 4 дня, крайний срок — 23 дня.

**Псевдомембранозный колит** имеет конкретного возбудителя, развивающегося в условиях резкого снижения барьерной функции нормофлоры — штаммы *Clostridium difficile*, вырабатывающие токсины А и В. Существует носительство этого патогена у здоровых людей (3-6 %, у детей 1-го года жизни — 30-90 %), которое реализуется в болезнь при наличии факторов риска: лечение антибиотиками, пребывание в стационаре, использование инвазивных методов диагностики и лечения, младший детский и старческий возраст, нарушение гигиены рук медицинским персоналом. Из антибиотиков причиной псевдомембранозного колита наиболее часто становятся линкозамиды, пенициллины, цефалоспорины и фторхинолоны. Возбудитель может вызвать и простую антибиотик-ассоциированную диарею, и псевдомембранозный колит разной степени тяжести, в том числе фульминантный. Заболевание характеризуется выраженной водянистой диареей (до 30 раз/сут) с болями в животе и метеоризмом, тенезмами, в тяжелых случаях — с лихорадкой, лейкоцитозом в крови, дегидратацией, электролитным дисбалансом, гипоальбуминемией, гипотензией и токсической дилатацией кишки. Эндоскопически выявляется гиперемия слизистой оболочки толстой кишки с желтовато-белыми налетами («мембранами») диаметром 2-20 мм.

## § 2.5. ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ СОСТАВА И ФУНКЦИЙ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

Возможности детального исследования МФ кишечника в широкой клинической практике пока весьма ограничены, поскольку основные сведения о ней получены сложными молекулярными методами — определение 16rRNA, гибридизация *in situ* с проточной цитометрией, количественная ПЦР. Самым доступным объектом исследования МФ являются фекалии, однако полученные результаты бактериологического анализа неточно отражают истинную картину микробного пейзажа кишечника: более 80 % бактериальной МФ человека не может быть культивировано *in vitro*, в том числе более 50 % доминантной флоры.

Для диагностики нарушений состава и функций МФ (ДК в традиционной трактовке) используются лабораторные методы — *прямые* (выделение живой флоры из материала) и *косвенные* (определение продуктов жизнедеятельности МФ).

К прямым методам относятся:

1. Посев кала на ДК — бактериологический анализ с определением основных видов МФ. Метод хорош при подозрении на стафилококковый или грибковый ДК, но многие виды МФ, включая доминантную, из кала не могут быть культивированы, как отмечено выше.

2. Посев на специальные питательные среды кишечного содержимого, полученного эндоскопически (для диагностики СИБР).

3. Бактериологическое исследование кала путем ПЦР — позволяет определить представителей МФ, которые находятся не в просвете кишечника, но информативность анализа низкая из-за ограниченного круга микробов, выявляемых ПЦР.

4. Электронная микроскопия кала.

5. Бактериологическое исследование тонкокишечного аспирата и биоптатов (эти методы позволяют диагностировать СИБР и считаются «золотым стандартом», но инвазивны и трудоемки, поэтому выполняются редко).

Косвенные методы включают:

1. Дыхательные тесты — водородный, с гликохоломатом и с Д-ксилозой, меченными  $C^{13}$ <sup>14</sup>.

2. Химические методы: газожидкостная хроматография и масс-спектрометрия содержимого кишечника или фекалий для определения

концентрации продуктов жизнедеятельности микробов, на основании чего рассчитывается состав и соотношение МФ кишечника (существенный минус такого исследования — большая стоимость, высокие требования к оборудованию и расчетам).

3. Биохимические анализы кала, мочи на микробные метаболиты — индикан, фенол, водород, метан, аммиак, ненасыщенные жирные кислоты, деконъюгированные жирные кислоты и др.

Косвенные методы дают представление о метаболической активности кишечной МФ, по которой можно получить только ориентировочное представление о ее составе, поскольку в образовании большинства одних и тех же метаболитов участвуют разные виды микроорганизмов. Эти методы выполняются по отдельным показаниям.

**Диагностические мероприятия при подозрении на ДК кишечника** предполагают тщательный сбор анамнеза с уточнением факторов риска данной патологии и лабораторно-инструментальное исследование органов ЖКТ, начиная с копрограммы и бактериологического исследования кала (посев на дисбиоз). Результат этих исследований в значительной степени зависит от правильности сбора материала. Следует подчеркнуть, что копрограмма лишь косвенно может свидетельствовать о ДК, поскольку выявляемые изменения зависят от пищеварительной функции органов ЖКТ. Копрологическое исследование дополняется анализом кала на яйца и членики гельминтов, а также на скрытую кровь. Интерпретация копрограммы при различных нарушениях пищеварения и всасывания представлена в прил. 2.

Для посева на ДК забор фекалий производят в стерильную посуду стерильным инструментом в количестве 0,1-1,0 г. Материал должен быть доставлен в лабораторию не позже 2 ч с момента его забора или после хранения в холодильнике не более 6 часов при температуре 4 °С. Длительность выполнения анализа на ДК в среднем составляет 7-10 дней, а при выявлении в посевах патогенной флоры показано исследование ее чувствительности к антибиотикам. При подозрениях на псевдомембранозный колит необходимо исследование кала на наличие токсинов или токсин-продуцирующего штамма *Cl. difficile*.

Помимо копрологического исследования проводится ряд обязательных лабораторных и инструментальных исследований для диагностики заболеваний ЖКТ и выяснения возможной причины ДК:

- общий анализ крови (позволяет выявить признаки воспаления, анемии);
- биохимический анализ крови — холестерин, общий белок и белковые

фракции, электролиты крови; глюкоза, мочеви́на, креатинин, сывороточное железо, ферритин, общая железосвязывающая способность сыворотки, билирубин, трансаминазы АлАТ и АсАТ, при необходимости — другие показатели, позволяющие выявить мальабсорбцию и нарушение функций печени и поджелудочной железы как возможных причин кишечной дисфункции;

- общий анализ мочи;
- исследование диастазы мочи (для исключения панкреатита);
- эзофагогастродуоденоскопия с биопсией;
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза;
- колоноскопия с биопсией слизистой оболочки;
- ректороманоскопия и ирригоскопия (при невозможности колоноскопии или по дополнительным показаниям — исключение дивертикулеза, долихосигмы, опухоли и др.).

По показаниям проводятся:

- тесты на лактазную и дисахаридазную недостаточность;
- определение сывороточных иммуноглобулинов А, М, G, E;
- бактериологический анализ биоптатов слизистой оболочки толстой и/или тонкой кишки с исследованием патогенной флоры на чувствительность к антибиотикам;
- компьютерная и магнитно-резонансная томография органов брюшной полости;
- капсульная и баллонная видеоэнтероскопия (осмотр тонкой кишки);
- бактериологическое исследование мочи и другие исследования (при необходимости).

Обязательны консультации специалистов: гинеколога и уролога; по показаниям — инфекциониста, паразитолога и др. (аллерголог, клинический фармаколог и т. д.).

## III ГЛАВА.

### ПУТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА КИШЕЧНУЮ МИКРОФЛОРУ

Как отмечено выше, ДК не всегда требует лечения, хотя он может иметь клинические последствия, поэтому коррекция микробиоценоза направлена, прежде всего, на их профилактику. Воздействовать на МФ кишечника можно следующим образом: через питание, вводя в рацион человека пищевые факторы, полезные для нормофлоры; путем введения микроорганизмов внутрь; подавлением патологической МФ лекарственными препаратами.

#### § 3.1 РАЦИОНАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ И ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

Важную роль в сохранении нормобиоценоза кишечника и профилактике его нарушений играют рациональное питание и здоровый образ жизни в целом, а также устранение возможных причин для развития ДК и нормализация функций ЖКТ. При уже имеющихся признаках ДК (латентных или с клиническими проявлениями) эти факторы имеют первоочередное значение.

В рационе должны присутствовать пищевые волокна (клетчатка, пектин, лигнин и другие «балластные» вещества) в виде продуктов, богатых ими, или пищевых добавок (отруби, пектин и др.). Пищевые волокна (ПВ) не расщепляются пищеварительными ферментами человека, а подвергаются бактериальной ферментации в толстой кишке с образованием важных регуляторных и энергетических метаболитов. Растворимые ПВ (пектин, камеди), интенсивно впитывая воду, образуют гель, действующий как адсорбент, поэтому способствуют снижению холестерина и сахара крови. Плохо- или нерастворимые ПВ (целлюлоза, гемицеллюлоза, лигнин) проходят через ЖКТ практически неизменными, но адсорбируют большое количество воды, увеличивая объем кишечного содержимого, поэтому влияют на моторику кишки и способствуют дефекации (это особенно важно при запорах).

По рекомендациям ВОЗ, для здоровых людей принята норма 25-35 г ПВ в сутки со съеданной пищей. К продуктам, богатым ПВ, относятся: хлебобулочные изделия с отрубями или из цельного молотого зерна, крупы (гречневая, ячневая, овсяная), кукуруза, орехи (миндаль, арахис, фисташки,

кокос), бобовые, капуста, свекла, морковь, петрушка, абрикосы, яблоки, ежевика, киви, сухофрукты, водоросли. Поэтому в суточный рацион рекомендуется включать 200 г хлеба из муки грубого помола, 200 г картофеля, по 250 г разных овощей и фруктов. При хорошей переносимости эти продукты полезны и при ДК.

Более ста лет назад И. И. Мечников показал, что молочнокислые бактерии способствуют улучшению здоровья и долголетию. Он предположил, что «кишечная аутоинтоксикация» (тогда царило убеждение, что кишечные микробы — наши враги) может быть подавлена с помощью модификации кишечных бактерий и замены протеолитических микробов, производящих токсические вещества, на полезные микроорганизмы. Он разработал диету с использованием простокваши — молока, ферментированного бактерией, которую он назвал «Болгарской палочкой». Сейчас хорошо известно, что кисломолочные продукты способствуют коррекции нарушений МФ кишечника и профилактике заболеваний ЖКТ, так как они стимулируют рост полезной МФ и подавляют рост патогенной флоры и УПМ, а также стимулируют иммунный ответ организма. При этом свежая простокваша или кефир (в первые сутки) обладают послабляющим действием, а более зрелая (на вторые-третьи сутки) — обстипирующим (закрепляющим).

Питание пациента, имеющего кишечные симптомы, часто связанные с ДК, должно быть разнообразным, полноценным по калорийности и по содержанию основных физиологических ингредиентов, регулярным (для соблюдения биоритма пищеварения). Следует вносить в рацион индивидуальные поправки с учетом клинических симптомов и переносимости продуктов. Например, при заболеваниях кишечника часто плохо переносятся продукты, богатые эфирными маслами (редька, лук, чеснок), тугоплавкие жиры, цельное молоко, сырые овощи в больших количествах, бобовые, цитрусовые, шоколад, газированные напитки, алкоголь, а также блюда в холодном или горячем виде. Поэтому пациентам следует к таким продуктам изначально относиться с осторожностью.

При выраженном метеоризме и повышенном отхождении газов (флатуленции) в диетических рекомендациях следует учесть «флатулогенность» продуктов. Выраженную флатулогенность имеют бобовые, брюссельская капуста, лук, сельдерей, морковь, изюм, бананы, сок из чернослива, абрикосы, пшеничные зародыши; умеренную — картофель, баклажан, цитрусовые, яблоки, кондитерские изделия, хлеб; слабую — мясо, птица, рыба, яйца, некоторые овощи (салат, томаты, авокадо, брокколи, цветная капуста),

некоторые фрукты (вишня, виноград), рис, кукуруза, орехи, шоколад.

При наличии кишечных симптомов с преобладанием диареи в острый период рекомендуется дробное питание до 6 раз в сутки в теплом, паровом или отварном, протертом виде с ограничением механических и химических раздражителей, свежего молока (соответствует диете № 4 по М. Певзнеру). Рацион включает слизистые супы на обезжиренном мясном или рыбном бульоне; отвары с хорошо разваренными крупами и мелко нашинкованными овощами; вчерашний пшеничный хлеб, сухой бисквит или печенье; нежирные сорта мяса и рыбы в рубленом виде; овощные пюре и запеканки, каши на воде, кисели, желе, муссы; печеные яблоки; продукты, содержащие бактерицидные и дубильные вещества (клюкву, гранат, малину, шиповник, землянику, чернику, черешню). При выраженной диарее и мальабсорбции в рацион включаются препараты для энтерального питания (энпиты) с определенным составом нутриентов и элементов.

Питание пациентов с запорами (диета № 3 по М. Певзнеру) предусматривает потребление продуктов с высоким содержанием ПВ: овощей (свекла, тыква, морковь), хлеба с отрубями или из ржаной муки грубого помола, каш (гречневой, пшенной, перловой), фруктов (яблоки, сливы и др.), ягод (малина, черная смородина и др.), морской капусты и достаточного количества жидкости (не менее 2 л в сутки). Следует ограничивать потребление мясных блюд, картофеля, макаронных изделий; исключить белый хлеб и сдобное тесто, рисовую и манную каши, фруктовые кисели. Эффективно дополнительное введение в рацион пшеничных отрубей в постепенно возрастающих дозах (от 1 чайной ложки в день в течение первой недели до 3 столовых ложек), а затем аналогично убывающих по достижении эффекта, что занимает около 6 недель. Послабляющим действием обладают растительные масла, свежие кисломолочные продукты, сухофрукты. Стимулирует дефекацию выпитый утром натощак стакан холодной воды, овощного или фруктового сока. При неэффективности вышеперечисленных рекомендаций в рацион питания можно добавить послабляющие смеси: 1-2 столовые ложки пшеничной муки, смешанной с небольшим количеством воды; 1 стакан однодневного кефира с 1 чайной ложкой меда; 1-2 чайные ложки молотого льняного семени в стакане фруктового сока на ночь; рубленые чернослив, инжир, курага по 300 г, смешанные с 50 г меда по 1 столовой ложке 2 раза в день.

В качестве средств профилактики и лечения нарушений, связанных с кишечной МФ, используются не только продукты питания, но и вещества, благотворно влияющие на рост и развитие «дружественной» МФ —

пребиотики, пробиотики, синбиотики.

### §3.2. ПРЕБИОТИКИ

Пребиотики это препараты или биологические активные добавки не микробного происхождения, не перевариваемые в кишечнике, способные оказывать позитивный эффект на организм через стимуляцию роста и/или метаболической активности нормальной микрофлоры кишечника [1].

Многочисленные исследования показали, что пребиотическим эффектом, то есть способностью стимулировать рост и активность симбионтной микрофлоры, обладает большое число соединений (олигосахариды (соевый олигосахарид, фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды); моносахариды (ксилит, раффиноза, сорбит, ксилобиоза и др.); дисахариды (лактоулоза); полисахариды (целлюлоза, гемицеллюлоза, пектины, камеди, слизи, декстрин, инулин и др.); пептиды (соевые, молочные и др.); ферменты (протеазы сахаромикетов, В-галактозидазы микробного происхождения и др.); аминокислоты (валин, аргинин, глутаминовая кислота); антиоксиданты (витамины А. С. Е, каротиноиды, глутатион, Q. соли селена и др.); ненасыщенные жирные кислоты (эйкозапентаеновая кислота и др.); органические кислоты (уксусная, лимонная и др.); растительные и микробные экстракты (морковный, картофельный, кукурузный, рисовый, тыквенный, чесночный, дрожжевой и др.) и другие (лецитин, парааминобензойная кислота, лизоцим, лактоферрин, лектины, экстракты различных водорослей и др.)], хотя они могут и не в полной мере отвечать всем требованиям, предъявляемым к этому классу препаратов, в частности перевариваемости, абсорбируемости, селективности. Пребиотические эффекты способны оказывать многочисленные соединения, наиболее важными из них являются:

- натуральные пищевые волокна (псиллиум, циамопсис четырехкрыльниковый);
- олиго- и полисахариды натурального (инулин, олигофруктоза) или искусственного происхождения (лактитол, лактулоза);
- кальция пантотенат;
- парааминобензойная кислота;
- лизоцим [1, 2].

Препараты на основе пищевых волокон нормализуют транзит химуса по ЖКТ, а также частоту и объем стула (за счет физических свойств пищевых волокон), благотворно влияют на углеводный и липидный обмен хозяина [снижают уровень холестерина, восстанавливают профиль желчных кислот за счет прямых (физических) и непрямых (метаболических) свойств], оказывают антиканцерогенное и антитоксическое и другие действия.

Лактулоза, лактитол попадают в толстую кишку в неизменном виде и являются питательным субстратом для сахаролитических бактерий, в том числе для бифидофлоры с выработкой в процессе бактериальной трансформации короткоцепочечных жирных кислот. При этом они сочетают свойства пребиотика и мягкого слабительного, а также средства для лечения печеночной энцефалопатии и др.

Парааминобензойная кислота утилизируется бифидобактериями, способствуя увеличению их биомассы, ингибирует протеолитические ферменты условно-патогенных микроорганизмов и грибов. Кроме того, она участвует в процессах ацетилирования и окисления в клетках, углеводном и жировом обмене, синтезе ацетилхолина, стимулирует образование кортикостероидов в коре надпочечников. Лизоцим имеет регулирующий эффект в отношении кишечной микрофлоры, осуществляемый благодаря его бифидогенному действию. Он улучшает адгезивные свойства бифидо и лактобактерий, обладает антибактериальной активностью в отношении условно-патогенной микрофлоры: нейтрализует эндогенные сенсибилизирующие агенты (гистамин и гистаминоподобные вещества).

Однако при всех положительных моментах надо учитывать, что парааминобензойная кислота и лизоцим оказывают влияние на свертываемость крови. что неблагоприятно при наличии тромбоза.

Кальция пантотенат утилизируется бифидобактериями, которые трансформируют его в коферментную форму коэнзим А, необходимую для их важнейших метаболических процессов, и увеличивает их биомассу.

Существует ряд требований, предъявляемых к пребиотикам:

- не должны подвергаться гидролизу пищеварительными ферментами человека;
- не должны абсорбироваться в верхних отделах пищеварительного тракта;
- способны селективно стимулировать один вид или

определенную группу микроорганизмов, резидентных для толстой кишки.

С учетом указанных критериев селективности, неперевариваемости и абсорбируемости к пребиотикам в чистом виде в настоящее время могут быть отнесены фруктоолигосахариды и галактоолигосахариды. Другие соединения глюкоолигосахариды, изомальтоолигосахариды, лактосахарозу, полидекстрозу, соеполигосахариды, ксилоолигосахариды, олигодекстраны, глюконовую кислоту, гентиоолигосахариды, пектиновые олигосахариды, маннаноолигосахариды, лактозу, глютамин, богатые гемицеллюлозой субстраты, неусваиваемую клетчатку и ее дериваты, олигосахариды мелибозы (галактоза + глюкоза), производные лактоферрина и N-ацетилхитоолигосахариды. арабиноксилан, агароолигосахариды, циклодекстрины, рафинозу, стахиозу и другие принято рассматривать как вещества, обладающие пребиотическими эффектами. Многие из перечисленных субстанций наряду с пребиотическими свойствами обладают другими полезными эффектами, а также используются при производстве продуктов функционального питания в качестве подсластителей, заменителей жира, улучшителей вкуса и структуры.

**Классификация.** В научной литературе представлены различные классификации пребиотиков:

- 1) по происхождению: натуральные (природные) и искусственные;
- 2) по химической структуре: углеводы, белки, витамины и их производные;
- 3) по длине молекулы: мономерные, димерные, олигомерные, полимерные;
- 4) по селективному эффекту: пребиотики для стимуляции бифидобактерий, зубактериальные пребиотики, пребиотики для пропионовокислых бактерий, пребиотики для бактероидов и т.д. [4-7].

**Механизм действия пребиотиков.** Питание индигенной микробиоты и ее нормальное функционирование принципиально зависят от поступления к ней неперевариваемых в верхних отделах ЖКТ углеводов источников энергии, а также белков, аминокислот, пуринов и пиримидинов, жиров, витаминов и минералов, необходимых для обеспечения пластического обмена. Пребиотики выступают в роли пищевых субстратов для определенных представителей кишечной микробиоты, тем самым способствуя росту количества полезных

анаэробных бактерий и снижению популяции потенциально патогенных микроорганизмов. Так, например, представители родов *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* и *Firmicutes* метаболизируют фруктоолигосахариды и галактоолигосахариды. Бактерии родов *Bifidobacterium* и *Ruminococcus* ферментируют крахмал и фруктаны. Как уже говорилось выше, данные бактериальные роды входят в состав филониметаблического ядра кишечной микробиоты и отвечают за гомеостаз макроорганизма. Пребиотики, в соответствующих количествах поступающие в организм человека, стимулируют рост, размножение и функциональную активность ключевой микробиоты. Кроме того, опосредованное действие пребиотиков приводит к изменению соотношения *Bacteroidetes* и *Firmicutes* в составе кишечной микробиоты за счет снижения количества первых и увеличения численности вторых, являющихся важными бутиратпродуцентами [2]. В результате в толстой кишке усиливается продукция основных КЖК, низкомолекулярных соединений (например, метана, сероводорода, сульфидов) и других метаболитов, являющихся пищевым субстратом для других микроорганизмов. Под действием кислот, образующихся при ферментации бактериями пребиотиков, изменяется рН среды толстой кишки, обеспечивается колонизационная резистентность и регуляция кишечной моторики. С действием КЖК связано питание клеток кишечника (бутират), регуляция апоптоза, пролиферация и дифференцировка, всасывание натрия, хлора, воды, кальция, магния, а также регуляция местного кровотока (ацетат, пропионат). Системные эффекты применения пребиотиков реализуются также посредством воздействия КЖК на механизмы обмена воды, электролитов, минералов, липидов и модуляции иммунной системы. Пребиотики способствуют укреплению иммунной системы через воздействие на иммунокомпетентные элементы кишечной стенки, усиление продукции IgA, цитокиновую модуляцию, увеличение количества лимфоцитов и/или лейкоцитов в кишечно-связанных лимфоидных тканях и в периферической крови и т.д. [7-11]. Следовательно, важнейшими факторами нормального функционирования кишечного микробиоценоза являются рациональное питание макроорганизма и нормальное пищеварение, обеспечивающие получение микробиотой необходимых нутриентов (пребиотиков). Однако в современных условиях растущей урбанизации, интенсивного производства генетически модифицированных культур диета всех возрастных категорий характеризуется преобладающей долей жиров и дефицитом

пребиотических компонентов, частности ПВ.

Термин «пищевые (диетические) волокна» впервые введен в научный обиход Е.Н. Hipsley в 1953 г., под ним понимаются «остатки растительных клеток, способные противостоять гидролизу, осуществляемому пищеварительными ферментами человека». Наиболее приемлемым следует считать определение ПВ как суммы полисахаридов и лигнина, которые не перевариваются эндогенными секретами желудочно-кишечного тракта человека (Trowell H.C., Burkitt D.P., 1987). В 2000 г. Американская ассоциация химиков-зерновиков дала более широкое определение: «Пищевое волокно это съедобные части растений или аналогичные углеводы, устойчивые к перевариванию и адсорбции в тонком кишечнике человека, полностью или частично ферментируемые в толстом кишечнике».

#### *Термины, относящиеся к пищевым волокнам.*

**Грубые волокна.** Это часть пищевой субстанции, остающаяся после обработки кипящей серной кислотой, щелочью, водой, алкоголем и эфиром. Хотя она может включать некоторые труднорастворимые гемицеллюлозоподобные вещества, эта часть главным образом является мерой содержания целлюлозы в пище. Грубые волокна потребляются невегетарианцами в количестве 8-12 г/сут, потребность для взрослых составляет 6 г.

**Диетические волокна.** Они упоминаются также как очищенные диетические волокна и очищенные растительные волокна. Это часть растительных веществ рациона, резистентная к воздействию секретов ЖКТ. Дополненная к целлюлозе и лигнину, она включает определенные гетерополисахариды, классифицируемые как гемицеллюлозы и пектины.

**Неочищенные растительные волокна** называются также неочищенными диетическими волокнами. Это любые волокнистые вещества в их натуральном состоянии со всеми ингредиентами клеточных стенок: полисахаридами, лигнином, кутинами, минеральными веществами, не утилизируемыми липидами и др. Термин может быть использован по отношению к неочищенной фракции волокон люцерны, пшеницы и других зерновых, фруктов, овощей.

**Синтетические непищевые волокна.** Эта часть ПВ обычно не употребляется человеком и включает целлофан, высокоочищенную целлюлозу из древесной массы и др.

**Остатки.** Твердая часть фекалий, состоящая из непереваренных и невсосавшихся частей пищи, продуктов метаболизма и бактерий.

**Остатки против волокон.** Некоторые авторы предложили отказаться от термина «остатки» по отношению к диете, с учетом его двойственного значения. Этот термин взаимозаменяемо используется для обозначения двух явлений: 1) неперевариваемого содержимого пищи составной части пищевых диетических волокон и 2) прироста массы фекалий, не связанного ни с какой частью пищи, приписываемой к остаткам толстой кишке после пищеварения [12].

**Характеристика пищевых волокон.** ПВ представляют собой сумму полисахаридов и лигнина, которые не перевариваются эндогенными секретами ЖКТ [12]. Натуральные ПВ содержатся в злаковых культурах, овощах, фруктах, травах. Выделяют шесть основных типов ПВ (табл. 2.1).

**Таблица 2.1. Основные типы пищевых волокон.**

<b>Пищевые волокна</b>		
<b>Крахмал</b>	<b>Некрахмальные полисахариды</b>	<b>Лигнин</b>
	Целлюлоза	Нецеллюлозные полисахариды
		Гемицеллюлоза
		Пектин
		Камеди
		Слизи
		Запасные полисахариды, подобныеинулину и гуару

Как видно из приведенной табл. 4.1, большую часть фракций ПВ составляют некрахмальные полисахариды.

Из основных типов ПВ целлюлоза (клетчатка) представляет

линейный полимер глюкозы: микрокристаллиты целлюлозы имеют длину 4000-6000 нм и диаметр 4 нм, каждая макромолекула целлюлозы включает несколько тысяч единиц глюкозы. Гемицеллюлозы разветвленные полимеры пентозных и гексозных сахаров (например, ксилозы, маннозы, галактозы, глюкозы в основных цепях; арабинозы, галактозы и глюкуроновой кислоты в боковых). Их соотношение зависит от источника ПВ: к примеру, ксилангликаны преобладают в гемицеллюлозах мякоти фруктов и овощей. Лигнин неуглеводное вещество, фенилпропановый полимер ароматических спиртов (в основном синапового, кониферилового и кумаринового).

Пектины комплекс коллоидальных полисахаридов (в основе галактуроновая кислота с боковыми цепями из рамнозы, арабинозы, ксилозы и фруктозы). Некоторые пектины экстрагируются из растительных тканей водными растворами хелатов, но 20-30% их тесно связаны с другими составными частями клеточной стенки, особенно с ацеллюлозой.

Камеди (гумми) водорастворимые клейкие полисахариды из 10000-30000 связей, главным образом глюкозы, галактозы, маннозы, арабинозы, рамнозы и их уроновых кислот, которые могут быть метоксилированы или ацетилированы, а также соли магния и кальция. Камеди обычно используются в пищевой промышленности (гуммиарабик, трагакант, гуар и др.). их получают из стеблей или семян тропических или субтропических деревьев, кустарников, растений.

Слизи - полисахариды из семян и морских водорослей, представляют собой разветвленные сульфатированные арабиноксиланы. Применяются в пищевой промышленности как загустители и стабилизирующие средства, учитывая их гидрофильность и вязкость.

По химическому строению слизи делят на две группы.

1. Нейтральные слизи являются продуктами полимеризации моносахаридов - D-галактозы, D-маннозы, L-арабинозы, D-глюкозы (галактоманнаны, глюкоманнаны, арабиногалактаны). Встречаются у растений семейства орхидных, лилейных, бобовых.

2. Кислые слизи кислотность их обусловлена наличием в их составе уроновых кислот (слизь семян подорожников, льна, корней алтея и др.). В бурых водорослях в большом количестве содержатся альгинаты - соли альгиновых кислот, молекула которых представлена полимером

полиуроновых кислот.

На настоящий момент предложены несколько классификаций ПВ в зависимости от их происхождения физико-химических свойств, степени микробной ферментации в толстой кишке и медико-биологических эффектов (табл. 2.2).

**Таблица 2.2. Классификации пищевых волокон**

<b>1. По химическому строению</b>				
Полисахариды: целлюлоза и ее дериваты, гемицеллюлоза, пектины, камеди, слизи гуар и др.			Неуглеводные ПВ: лигнин	
<b>2. По сырьевым источникам</b>				
Традиционные: ПВ злаковых, бобовых растений, овощей, корнеплодов, фруктов, ягод, цитрусовых, орехов, грибов, водорослей			Нетрадиционные: ПВ лиственной и хвойной древесины, стеблей злаков, тростника, трав	
<b>По методам выделения из сырья</b>				
Неочищенные	Очищенные в нейтральной среде	Очищенные в кислой среде	Очищенные в нейтральной и кислой средах	Очищенные ферментами
<b>3. По водорастворимости</b>				
Водорастворимые: пектин, камеди, слизи, некоторые дериваты целлюлозы			Водонерастворимые: целлюлоза, лигнин	
<b>4. По степени микробной ферментации</b>				
Почти (или) полностью ферментируемые: пектин, камеди, слизи, гемицеллюлозы		Частично ферментируемые: целлюлоза, гемицеллюлоза		Неферментируемые: лигнин
<b>5. По медико-биологическим эффектам</b>				
ускоряющие и повышающие чувство насыщения: гелеформирующие ПВ (пектин, гуар и др.)				
ингибирующие эвакуаторную функцию желудка: вязкие ПВ (гуар и др.)				
стимулирующие моторную функцию толстой кишки: аморфные ПВ (из				

свекольных выжимок и др.)
увеличивающие массу фекалий и соответственно частоту дефекаций за счет: 1) удержания воды в просвете толстой кишки: ПВ пшеницы, бобовых культур; 2) увеличения массы микрофлоры толстой кишки: ПВ капусты и др.
сорбирующие желчные кислоты: гуар, лигнин, целлюлоза, пектин
сорбирующие холестерин: гуар, пектин, целлюлоза
замедляющие всасывание углеводов: пектин, гуар
преобразуемые кишечными бактериями в лигнины, блокирующие рецепторы к эстрогенам: ПВ злаковых культур
оказывающие антиоксидантное действие: лигнин

Устойчивость ПВ к действию амилазы и других ферментов объясняет их характерные физико-химические эффекты, а именно:

- по мере продвижения по кишечнику ПВ формируют матрикс фиброзного или аморфного характера по типу «молекулярного сита», обладающего следующими физико-химическими свойствами: водоудерживающая способность, катионообменные и адсорбционные свойства, чувствительность к бактериальной ферментации в толстой кишке;
- наличие в составе ПВ гидроксильных и карбоксильных групп способствует как гидратации, так и ионообменному набуханию, то есть удержанию и последующему выведению воды из организма, что обеспечивает ускоренный кишечный транзит, увеличение влажности и массы фекалий и снижение напряжения кишечной стенки;
- под влиянием ПВ замедляется эвакуация пищи из желудка, что позволяет продлить чувство насыщения, ограничивает потребление высокоэнергетизированной пищи и способствует снижению избыточной массы тела [12].

ПВ оказывают важные метаболические эффекты. Большинство некрахмальных полисахаридов перевариваются в толстой кишке анаэробными микроорганизмами-сахаролитиками, составляющими филометаболическое ядро кишечной микробиоты. Наличие в рационе человека ферментативных полисахаридов приводит к росту, размножению и повышению функциональной активности толстокишечных микроорганизмов. Важнейшими продуктами расщепления ПВ

микробиотой кишечника являются КЖК, газы и энергия. Восполнение дефицита основных КЖК обеспечивает восстановление защитных свойств кишечного эпителия и поддержание необходимого суммарного метаболического потенциала кишечной микробиоты. КЖК и другие низкомолекулярные метаболиты обеспечивают поставку субстратов для липо- и глюконеогенеза, поддержание ионного обмена, контроль кишечного рН, реализацию антибактериального эффекта, блокировку адгезии патогенов, активацию местного иммунитета и т.д. После всасывания КЖК становятся доступны аэробному метаболизму, тем самым становясь источником энергии.

Спектр физиологических эффектов ПВ многообразен и реализуется на уровне не только ЖКТ, но и других органов и систем.

- Подавление аппетита.
- Более быстрое наступление чувства насыщения.
- Снижение энергетической ценности пищи.
- Изменение динамики опорожнения желудка.
- Тонкий кишечник:
  - уплощение кривой толерантности к глюкозе;
  - соответствующая редукция инсулярного выброса;
  - изменение степени абсорбции жира.
- Возрастание экскреции желчных кислот и нормализация их метаболизма.
- Повышение выделения нейтральных стероидов.
- Снижение уровня холестерина в крови.
- Толстая кишка:
  - увеличение массы фекалий;
  - разжижение кишечного содержимого;
  - ускорение кишечного пассажа;
  - снижение внутриполостного давления;
  - активация метаболической функции микробиоты;
  - увеличение популяционной численности облигатных микроорганизмов.

Благодаря разнообразию своих положительных физических, химических, метаболических, физиологических эффектов ПВ показаны к применению при различных патологических состояниях: при заболеваниях ЖКТ (заболеваниях гастродуоденальной зоны, язвенной болезни, СРК и

других функциональных заболеваниях кишечника с нарушением моторно-эвакуаторной функции, дивертикулезе толстой кишки, хронических колитах различной этиологии, коло- ректальном раке), метаболических заболеваниях (метаболическом синдроме, ожирении, НАЖБП, сахарном диабете 2-го типа), сердечно-сосудистых заболеваниях, аллергических реакциях и псевдоаллергических синдромах и др. [12].

*Влияние ПВ на активность пищеварительных ферментов и усвояемость нутриентов.*

Исследования данного вопроса крайне важны для понимания изменений, происходящих в ЖКТ, а именно усвояемости белков, жиров и углеводов при приеме ПВ.

При исследованиях *in vivo* и *in vitro* рядом авторов были определены следующие эффекты ПВ в отношении активности панкреатических ферментов. Установлено, что:

- ПВ ингибируют активность панкреатических ферментов *in vivo*, поэтому индуцированная волокнами стеаторея зависит, во всяком случае частично, от мальабсорбции жира.
- Увеличение вязкости дуоденального сока (пектином, гуаром) ингибирует активность и/или происходит связывание липазы.
- Снижение рН дуоденального сока (пектином) понижает активность амилазы и липазы.
- Предварительная обработка ПВ НСІ увеличивает их фермент-ингибирующие свойства.

Следовательно, подавление активности ферментов может быть связано с ацидификацией ПВ в желудке, увеличением вязкости и снижением рН дуоденального содержимого, адсорбцией панкреатических ферментов.

***Физические и метаболические эффекты ПВ при различных патологических состояниях макроорганизма***

*ПВ и заболевания гастродуоденальной зоны.* Экспериментальные и клинические исследования выявили полезное воздействие ПВ у пациентов с заболеваниями гастродуоденальной зоны, реализуемое несколькими путями.

- Увеличение полупериода эвакуации из желудка как жидкой, так и твердой пищи (в основном пектины и слизи), увеличение

моторного индекса двенадцатиперстной кишки.

- Стимуляция репаративных процессов в стенке желудка (наиболее выраженное у люцерны, эспарцета и микрокристаллической целлюлозы); восстанавливающее действие на железистый аппарат желудка (возрастание функции желез с низкой их активностью до лечения и снижение секреторной функции с изначально гиперфункциональным состоянием).
- Торможение секреторной активности желудочного сока.
- Повышение рН в теле и антральном отделе желудка.
- Уменьшение регургитации желчи в желудок посредством увеличения абсорбции желчных кислот.

Более важное значение приобретает потребление ПВ пациентами, перенесшими резекцию желудка.

Благотворное действие ПВ направлено на:

- профилактику рака ободочной и прямой кишки (воздействие на желудочную секрецию и метаболизм желчных кислот):
- профилактику и лечение демпинг-синдрома:
  - за счет влияния ПВ на эвакуаторную функцию желудка (увеличение времени);
  - модификации инкреции интестинальных гормонов (энтероглюкагона и желудочного ингибирующего полипептида).

*ПВ и заболевания кишечника.* Заболевания кишечника по ряду эпидемиологических исследований занимают 2-3-е место среди других патологий ЖКТ. Лидирующее положение в списке заболеваний кишечника отводят синдрому раздраженного кишечника и другим функциональным заболеваниям с нарушением моторно-эвакуаторной функции, а также дивертикулярной болезни толстой кишки, которая развивается как результат так называемой западной (содержащей мало ПВ) диеты.

Как указывалось выше, к метаболитам, ответственным за энергообеспечение эпителия, поставку субстратов липо- и глюконеогенеза, поддержание ионного обмена, относят КЖК и их соли, продуцируемые микрофлорой кишечника.

Поэтому ПВ, помимо прямых физических эффектов, являясь субстратом для МФ, оказывают многофункциональное действие при

хронической патологии кишечника.

Эффекты, оказываемые ПВ при хронических заболеваниях толстой кишки, можно суммировать:

- ПВ при различных видах обработки оказывают разнонаправленное воздействие на транзит химуса и кала по пищеварительному тракту, а также на массу и состав кала.
- Увеличивают массу фекалий, содержание в них жидкости, уменьшают время кишечного транзита.
- Уменьшают массу фекалий, содержание в них жидкости, увеличивают время кишечного транзита. Изложенное разнонаправленное действие ПВ предполагает их назначение при заболеваниях кишечника с различными типами моторно-эвакуаторных нарушений.
- ПВ изменяют миоэлектрическую активность кишечника, приводят в равновесие пропульсивные и тонические сокращения мускулатуры толстой кишки.
- ПВ, являясь пищевым субстратом для микрофлоры, способствуют нормализации популяционной численности и активности облигатной микрофлоры, которая, в свою очередь, поставляет КЖК, необходимые для нормальной трофики, энергообеспечения и дифференцировки колоноцитов.
- ПВ (особенно грубого помола и из семян) снижают внутрикишечное давление, профилактируя развитие дивертикулярной болезни кишечника и ее осложнений.
- ПВ не ускоряют транзит химуса в начальном отделе кишечника, где наиболее интенсивно проходят процессы гидролиза нутриентов и значительна степень всасывания пластических и энергетических составных частей пищи, витаминов, микроэлементов и др.

*ПВ и рак толстой кишки.* Профилактическая роль ПВ в отношении рака толстой кишки может быть связана со следующими механизмами.

- Снижение концентрации канцерогенов за счет их связывания вследствие гидрофильности ПВ и удержания в просвете кишки большего количества жидкости с увеличением общей массы фекалий;
- Ускорение пассажа химуса, то есть уменьшение времени

контакта ко и канцерогенного вещества и слизистой оболочки кишки;

- Связывание ПВ ко- и канцерогенов, в том числе желчных кислот. Изменение внутрикишечного рН, обычно в кислую сторону, вследствие выработки короткоцепочечных жирных кислот при бактериальной ферментации ПВ, что приводит к снижению концентрации свободного аммиака, который содействует канцерогенезу в толстой кишке;
- Изменение кишечной микрофлоры количественно и качественно, что может приводить к иным воздействиям на некоторые канцерогены, особенно «непрямые» или «требующие активации» (диметилгидразин или афлатоксин Б1);
- Образование при бактериальном расщеплении ПВ, особенно злаковых, лигнанов - энтеролактона и энтеродиола; последние, не обладая эстрогенной активностью, вследствие близости их структуры к структуре синтетических эстрогенов стильбэстрола и гексэстрола связывают рецепторы к эстрогенам, поскольку 30-50% всех опухолей ТК имеют рецепторы к эстрогенам, лигнаны блокируют пролиферативное действие эстрогенов на эпителий ТК.

*ПВ и холелитиаз.* В многочисленных экспериментальных исследованиях показана способность ПВ снижать концентрацию холестерина в желчи и предотвращать возникновение холестериновых желчных камней. Учитывая метаболизм холестерина в организме, механизм влияния ПВ на снижение холестерина реализуется следующими путями:

- абсорбция холестерина и желчных кислот и усиленное выведение их с калом;
- для поддержания пула желчных кислот, выводимых с калом, происходит усиленный синтез их из холестерина, уменьшая его количество в желчи.

Кроме того, действие ПВ на ингредиенты и литогенность желчи связано в большей степени с изменением метаболизма желчных кислот и их энтерогепатической циркуляции. Влияние ПВ на изменение указанной метаболической цепи осуществляется:

- путем изменения качественного состава желчных кислот: ПВ

сорбируют желчные кислоты неодинаково. Свободные желчные кислоты связываются больше, чем конъюгаты, что приводит к снижению индекса литогенности;

- изменением метаболической активности и популяционной численности родов микроорганизмов, принимающих участие в 7 $\alpha$ -дегидроксилировании желчных кислот;
- изменением времени транзита по кишечной трубке.

*ПВ и цирроз печени.* Угрожающим синдромом при заболеваниях печени является печеночная энцефалопатия, в конечной стадии приводящая к смерти больного. Существует несколько гипотез патогенеза печеночной энцефалопатии, среди которых значительное место занимает «гипотеза глии», где рассматривается аммиачная и нейротрансмиттерная модели.

Как было установлено, ПВ значительно снижают степень печеночной энцефалопатии путем прямого:

- ре- и абсорбирующего действия в отношении аммиака, среднецепочечных жирных кислот (кислот с разветвленной углеродной цепью (изомеров)) и других нейротрансмиттеров (меркаптанов и др.) и выведения их с калом;
- изменения времени кишечного транзита.

И непрямого:

- изменения метаболической активности и популяционной численности кишечной микрофлоры продуцентов короткоцепочечных жирных кислот, аммиака, нейротрансмиттеров бактериального происхождения (меркаптанов,  $\gamma$ -аминомасляной кислоты);
- снижение проницаемости кишечной стенки вследствие изменения окислительно - восстановительного внутрипросветного потенциала, что не только приводит к уменьшению проникновения бактериальных нейротрансмиттеров в кровяное русло и лимфу, но и снижает проницаемость непосредственно для микроорганизмов.

Последнее крайне важно для профилактики другого грозного осложнения спонтанного бактериального перитонита, смертность от которого достигает 50%, а у 69% больных наблюдается рецидив в течение года, где общая смертность в этой группе уже достигает 61-78%.

*ПВ и заболевания обмена веществ.* Заболевания обмена веществ также связывают с уменьшением в рационе современного человека содержания ПВ, что относит их также к болезням цивилизации. Следует полагать, что диетотерапия вышеуказанных заболеваний с включением достаточного количества ПВ обеспечит наибольший профилактический и лечебный эффект. ПВ и сахарный диабет. Проведенными исследованиями установлено:

- при высоком содержании ПВ в диете увеличивается время всасывания углеводов из ЖКТ, что приводит к более эффективному использованию углеводов периферическими тканями;
- из пищевых волокон различного происхождения положительное влияние оказывали только волокна из хлебных злаков и трав; волокна из фруктов и овощей подобным действием не обладали;
- ПВ тормозят всасывание глюкозы в кишечнике (гуар):
- в меньшей степени способствуют повышению гликемии овощи (а не крупы или картофель):
- ПВ тормозят секрецию интестинальных гормонов и ингибируют действие некоторых антинуриков, что способствует снижению глюкозурии и кетоацидоза, уменьшает потребность в инсулине.

Таким образом, ПВ могут модифицировать углеводный обмен путем изменения транзита пищевой кашицы в желудке и тонкой кишке, замедления всасывания простых углеводов, стимуляции гликолиза и изменения секреции инсулина и интестинальных гормонов. ПВ и нарушения липидного обмена при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Выявленная существенная отрицательная корреляция между потреблением вегетарианских рационов и смертностью в результате ишемической болезни сердца побудила исследователей более детально оценить влияние пищевого рациона на изменение обмена липидов и развитие патологии сердечно-сосудистой системы. Многочисленные исследования выявили эффекты ПВ на различные звенья метаболической цепи: ПВ способствуют увеличению содержания холестерина липопротеидов высокой плотности и уменьшению уровня общего холестерина крови посредством его адсорбции, увеличения экскреции желчных кислот и восстановления баланса между образованием и

выведением холестерина. Механизмы влияния ПВ на адсорбцию липидов.

Прямые эффекты:

- изменение времени опорожнения желудка;
- изменение времени транзита химуса;
- блокирование волокнами поверхности слизистой оболочки кишечника, что уменьшает всасывание липидов;
- секвестрация желчных кислот и других мицеллярных компонентов.

Непрямые эффекты:

- влияние на величину и состав пула желчных кислот. а) увеличение фекальной экскреции кислых и нейтральных стероидов как результат нарушения их всасывания из-за недостатка желчных кислот; б) увеличение  $7\alpha$ -гидроксиляции холестерина;
- изменение выброса интестинального глюкагона и панкреатического инсулина;
- адаптивные изменения кишечной структуры и функции.

Кроме того, установлено, что уменьшение усвояемости цинка при высоком потреблении ПВ может приводить к нарушению обмена холестерина. ПВ и ожирение. Эффективность применения ПВ при лечении тучности связана со следующими факторами:

- снижение усвояемости энергии рациона;
- наполнение желудка и поддержание чувства насыщения;
- удлинение времени опорожнения желудка;
- изменение моторики тонкой кишки (время транзита химуса и его перемешиваемость):
- изменение профиля рН внутрикишечного содержимого;
- освобождение желудочно-кишечных гормонов;
- изменение полостного пищеварения;
- изменение всасывания в кишечнике;
- нормализация липидно-углеводного обмена.

Кроме того, огромное значение ПВ приобретают в профилактике и лечении поражений органов-мишеней, в частности неалкогольного стеатогепатита. При ожирении увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот и формируется стеатоз печени, что рассматривается как «первый удар». Последовательно или одновременно

развивается оксидативный стресс («второй удар»), который имеет место при синдроме избыточного бактериального роста в результате повышенной эндогенной секреции этанола и липополисахаридов, стимулирующих избыточную продукцию провоспалительных цитокинов клетками Купфера. Проведенные научные исследования продемонстрировали эффективность назначения ПВ как средств, обеспечивающих нормальную работу кишечной микрофлоры, что способствует профилактике и лечению заболеваний печени, в том числе у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом.

*ПВ и аллергические реакции и псевдоаллергические синдромы.*  
Механизм воз действия ПВ реализуется путем:

- прямого действия абсорбция аллергенов из ЖКТ:
- опосредованного действия изменение метаболической активности МФ кишечника и снижение выработки биогенных аминов, в частности гистамина, а также повышение иммунорезистентности.

ПВ существенно снижают уровень эндогенного гистамина и других биологических аминов, которые реализуют аллергические проявления при болезнях пищеварительной системы.

Таким образом, с учетом многообразия действия ПВ и их влияния на основные механизмы формирования заболеваний желудочно-кишечного тракта и других систем доказана целесообразность их использования в клинической и профилактической медицине.

### **§3.3 ПРОБИОТИКИ**

Согласно Глобальным практическим рекомендациям Всемирной гастроэнтерологической организации (в редакции 2017, 2023 г.), пробиотики представляют собой живые МО, которые при введении в адекватных количествах оказывают положительное влияние на состояние здоровья хозяина доказанное в контролируемых исследованиях на человеке [1].

Пробиотики — это препараты и пищевые добавки, которые содержат живые высушенные клетки микроорганизмов нормофлоры. Термин «пробиотики» впервые был введен в 1965 г. Лилли и Стиллуэллом для обозначения микробных факторов, стимулирующих рост других микроорганизмов. Применение пробиотиков целесообразно после определения состояния МФ кишечника, особенно (при возможности) пристеночной, которая, как

отмечалось выше, отличается от полостной МФ в кале.

Традиционно в качестве пробиотиков используют бактерии видов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, а также дрожжи *Saccharomyces boulardii*, некоторые виды *E. coli* и *Bacillus, Clostridium butyricum*.

**Таблица 3.1. Микроорганизмы, используемые в продуктах функционального питания и лечебных средствах**

<b>Род</b>	<b>Вид</b>
Бифидобактерии	<i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>B. infantis</i> <i>B. longum</i> <i>B. breve</i> <i>B. adolescentis</i> <i>B. lactis</i> <i>B. animals</i> <i>B. thermophilum</i>
Лактобациллы	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lacticaseibacillus paracasei DG</i> <i>L. plantarium</i> <i>L. casei spp. rhamnosus</i> <i>L. brevis</i> <i>L. delbrueckii spp. bulgaricus</i> <i>L. helveticus</i> <i>L. fermentum</i> <i>L. reuteri</i> <i>L. cellobiosus</i> <i>L. curvatus</i>
Лактококки	<i>Lactococcus spp. cremonis</i> <i>L. lactis spp. lactis</i>
Кишечная палочка	<i>Escherichia coli</i>
Энтерококки	<i>Enterococcus faecium</i> <i>E. faecalis</i>
Стрептококки	<i>Streptococcus salivarius spp. thermophiles</i> <i>S. cremoris</i> <i>S. lactis</i> <i>S. diaacetylactis</i>

	<i>S. intermedius</i>
Пропионибактерии	<i>Propionibacterium acnes</i>
Бациллы	<i>Bacillus subtilis</i> <i>B. cereus</i> <i>B. licheniformis</i>
Грибы-сахаромицеты	<i>Saccharomyces boulardii</i> <i>S. cerevisiae</i>

Общепринятая научная номенклатура микроорганизмов-пробиотиков состоит из названия типа, вида, подвида и буквенно-цифрового обозначения специфического штамма. Например, *Bifidobacterium animalis lactis* DN-173 010. Производители пробиотиков регистрируют свои штаммы в международных депозитариях микроорганизмов, которые присваивают им дополнительные обозначения: American Type Culture Collection (ATCC) в США, Centraal Bureau voor Schimmelcultures (CBS) в Нидерландах. Collection Nationale de Cultures de Microorganismes de l'Institut Pasteur (CNCM) во Франции. Deutsche Sammlung von Mikroorganismen (DSM) в Германии. Унифицированное обозначение штаммов важно для определения связи положительных эффектов пробиотиков со специфическими штаммами или комбинацией штаммов в соответствующей дозировке.

Доказанные профилактические и лечебные свойства конкретного пробиотического штамма не распространяются на другие, неисследованные штаммы этого же вида микроорганизмов в силу штаммоспецифичности эффектов пробиотиков.

Микроорганизмы-пробиотики входят в состав лекарственных препаратов, биологически активных добавок (БАД) и пищевых продуктов.

Спектр пробиотиков постоянно расширяется. При этом надо учитывать соответствие представителей этой группы принятым стандартам.

К пробиотическим лекарственным препаратам предъявляются следующие требования:

- соответствие штаммового состава задачам восстановления нормальной иерархической структуры доминирования видов, то есть наличие в составе бифидо- и лактобактерий;
- сохранение жизнеспособности бактерий при прохождении через ЖКТ, их устойчивость к действию желчных кислот, соляной кислоты и панкреатических ферментов (это свойство может быть определено заранее *in vitro*);

- способность к адгезии к эпителию слизистой оболочки кишечника;
- возможность колонизации кишечника или соответствующего органа-мишени; способность синтезировать антимикробные вещества, активные против патогенных микроорганизмов; безопасность при применении у человека: штамм, входящий в состав препарата, должен быть зарегистрирован в международном депозитарии штаммов согласно номенклатуре;
- количество бактериальных клеток в капсуле или таблетке на момент продажи должно быть не менее миллиарда ( $10^9$ ) и способствовать уничтожению патогенных микроорганизмов в кишечнике, не оказывая при этом отрицательного влияния на другие полезные бактерии;
- стабильность при хранении в обычных условиях;
- клинически доказанная польза для здоровья [3, 4].

**Механизмы действия пробиотиков.** Эффекты, оказываемые пробиотиками на здоровье человека, реализуется в трех основных направлениях:

***1. Эффекты общего характера:***

- синтез нутриентов и антиоксидантов;
- активация мукозальной иммунной системы;
- модуляция ответа Th1/Th2;
- контроль потенциально патогенных микробов;
- снижение продукции эндотоксинов;
- снижение мутагенности.

***2. Гуморальные эффекты:***

- ингибирование синтеза IgE;
- стимуляция продукции IgA;
- стимуляция выработки NO;
- модулирование цитокинового ответа.

***3. Клеточные эффекты:***

- стимуляция работы макрофагов;
- способствование росту и регенерации клеток;
- способствование физиологическому апоптозу [5].

Механизмы молекулярно-биологического действия микроорганизмов, входящих в состав пробиотических препаратов, напрямую связаны с их способностью к адгезии к слизистой кишечника, биологической активностью их метаболитов, а также со способностью пробиотических штаммов

воздействовать на врожденный и адаптивный иммунный ответ на уровне эпителия, дендритных клеток, моноцитов/макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток. Приживление микроорганизмов пробиотиков к слизистому слою, непосредственно прилегающему к эпителию кишечной стенки, обеспечивает им колонизационную резистентность и препятствует адгезии и инвазии патогенов. Конкурентоспособность пробиотиков осуществляется за счет синтеза бактерицидных веществ, например белков бактериоцинов, а также продуктов микробного метаболизма (молочной кислоты и КЖК, перекиси водорода, сероводорода).

Ряд пробиотиков обладает прямым антитоксическим действием, то есть нейтрализует цито- и энтеротоксины вирусов и бактерий, предотвращает поступление бактериальных токсинов из просвета кишечника в системный кровоток [6]. Присутствие симбионтных бактерий в кишечной биопленке стимулирует синтез и фосфорилирование белков межклеточных соединений, синтез муцина, актина, полиаминов (гормоноподобных веществ, усиливающих процессы регенерации эпителия). В конечном итоге происходит укрепление кишечного барьера и улучшение его функции.

Иммуномодулирующее действие пробиотических штаммов проявляется в индукции синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, избирательной активации или ингибирования синтеза отдельных цитокинов и их комбинаций (интерферон- $\gamma$ , TNF $\alpha$ , NF- $\kappa$ B (Th1), IL-4, IL-13 (Th2), IL-17, IL-22 (Th17). IL-10, трансформирующий фактор роста- $\beta$  (Threg)]. При взаимодействии пробиотических бактерий с TLR передается стимулирующий импульс на факторы транскрипции, в частности NF- $\kappa$ B. В результате активации NF- $\kappa$ B в ядре клетки происходит экспрессия генов воспаления и инициация образования провоспалительных цитокинов. В других случаях пробиотики могут также препятствовать активации NF- $\kappa$ B, блокируя деградацию его ингибитора I $\kappa$ B. Дендритные клетки кишечника, отвечающие за регуляцию адаптивного Т-клеточного иммунного ответа, могут распознавать пробиотические микробы, поэтому при встрече с неизвестным микробом дифференцировка Th0-лимфоцитов может переключаться на Th1-путь и стимулируется выработка провоспалительных цитокинов. Это активирует противоифекционную защиту и может способствовать балансировке Th1/Th2-ответа путем усиления ответов Th1 и ослабления ответов Th2. В клинических исследованиях показано изменение ответов Th1 за счет индукции интерферона- $\gamma$ , IL-2 и фактора некроза опухолей в различными штаммами *Lactobacillus*. Пробиотики стимулируют

синтез антител (IgG, IgA, IgM) В-лимфоцитами, усиливая иммунный ответ макроорганизма при инфекционных заболеваниях и после вакцинаций. Однако следует учитывать, что разные штаммы пробиотиков по-разному воспринимаются иммунной системой хозяина, более того, это восприятие строго индивидуально и во многом зависит и от состояния иммунной системы, и от собственной микробиоты [7-9].

**Классификация.** Параллельно научно-техническому прогрессу человечества постоянно расширяется круг агрессивных факторов среды, негативно воздействующих в том числе на кишечную микробиоту человека. Многочисленные исследования последних лет подтверждают участие нарушений микробиоценоза кишечника в патогенезе многих заболеваний. В совокупности эти факторы стимулировали поиск новых более эффективных средств для нормализации кишечного микробиоценоза. В научной литературе предпринимались многочисленные попытки классификации пробиотических препаратов в зависимости от количества входящих в состав видов микроорганизмов, их видовой или родовой принадлежности, физиологических особенностей микроорганизмов, наличия дополнительных компонентов, а также хронологии развития данной группы препаратов [5, 10, 11].

Так, по количеству видов микроорганизмов препараты, корректирующие кишечную микробиоту, подразделяются на: монокомпонентные (монопробиотики), поликомпонентные (полипробиотики), сорбированные (моно- и поликомпонентные) пробиотики, комбинированные пробиотики (синбиотики).

По видовой принадлежности компонентов микроэкологические препараты разделяются на: бифидосодержащие, лактосодержащие, колисодержащие и состоящие из споровых бактерий и сахаромецетов.

По времени появления в медицинской практике пробиотические препараты представлены четырьмя поколениями:

**1-е поколение** монокомпонентные препараты, содержащие один штамм бактерий (кишечные палочки (Колибактерин"), бифидобактерии бифидум (Бифидумбактерин"), лактобактерии ацидофильные (Лактобактерин").

**2-е поколение** пробиотики, основанные на использовании неспецифических для человека микроорганизмов и являющиеся самоэлиминирующимися антагонистами (сахаромецеты буларди (Энтерол"), Бактисубтил", Биоспорин". бациллюс субтилис (Споробактерин") и др.].

**3-е поколение** поликомпонентные препараты, в состав которых входят несколько симбиотических штаммов бактерий одного вида (лактобактерии ацидофильные (Ацилакт"), лактобактерии ацидофильные грибки кефирные

(Аципол") и др.) или разных видов с взаимоусиливающим действием (Бак-Сет, Линекс, бифидобактерии лонгум + энтерококкус фециум (Бифиформ\*) и др.); в отличие от пробиотиков 1-го поколения, являются более сбалансированными.

**4-е поколение** иммобилизованные на сорбенте бифидосодержащие препараты (бифидобактерии бифидум (Бифидумбактерин форте"), бифидобактерии бифидум (Пробифор"). бифидобактерии бифидум лактобактерии плантарум (Флорин форте")); колонизационные возможности и протективное действие сорбированных бифидобактерий значительно выше несорбированных аналогов [5].

**5-е поколение** препараты адресного действия, специализированные пробиотики с узкими показаниями к применению (Симбиозис Альфлорекс").

### § 3.4. СИНБИОТИКИ

Синбиотики — препараты, полученные в результате рациональной комбинации пробиотиков и пребиотиков, в которые также могут включаться пищевые волокна, ферменты, микроэлементы и др. По существу, это биологически активные добавки, обогащенные одним или несколькими штаммами представителей родов *Lactobacillus* и/или *Bifidobacterium*: *Биовестин-лакто* (бифидогенные факторы + биомасса *B. bifidum*, *B. adolescents*, *L. plantarum*); *Мальтидофилюс* (мальтодекстрин + биомасса *B. bifidum*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*); *Бифидобак* (фрукто-олигосахариды из топинамбура + комплекс из бифидобактерий и лактобацилл), *Линекс форте* (ацидофильные лактобациллы и бифидобактерии с инулином, безводной глюкозой, микрокристаллической целлюлозой, картофельным крахмалом и магния стеаратом).

### § 3.5 АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Антибактериальные средства используются строго по определенным показаниям: для лечения конкретных клинических ситуаций, а также в целях профилактики в группах пациентов высокого риска — диареи путешественников, спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени, перед хирургическими вмешательствами на ЖКТ или проведением эндоскопии, перед трансплантациями органов и тканей на фоне подавления иммунитета.

Для этой цели применяют следующие группы лекарственных средств:

- антибактериальные средства — антибиотики и кишечные антисеп-

тики;

- бактериофаги;
- растительные антисептики;
- пробиотики (они не являются непосредственными бактерицидными или бактериостатическими агентами, но обладают антагонистической активностью для широкого спектра патогенной и условно-патогенной микрофлоры, улучшают микробный баланс кишечника и обеспечивают восстановление нормофлоры).

Выбор антибактериального препарата производится с учетом спектра его действия и данных бактериологических исследований (вид и чувствительность возбудителя), используются средние терапевтические дозы (более высокие — по показаниям), курсом индивидуальной продолжительности (обычно 7-14 дней) с постоянным мониторингом побочных эффектов и осложнений.

Предпочтение отдается средствам эубиотического действия (не подавляющим нормофлору кишечника — *рифаксимину, нитрофуранам, фторхинолонам, метронидазолу*) и, иногда, бактериофагам.

*Рифаксимин* хорошо переносится, к нему не формируется бактериальная устойчивость. Назначают его по 400 мг 3 раза в день, обычно в течение недели. Эффективен против широкого спектра патогенной и условно-патогенной микрофлоры, как грамположительной (стрептококки, стафилококки, микобактерия туберкулеза, клостридии и др.), так и грамотрицательной (сальмонелла, йерсиния, кишечная палочка, холерный вибрион, бактериоиды, пилорический хеликобактер и др.).

*Интетрикс* и *нифуроксазид* (производные оксихинолонов и нитрофуранов соответственно) подавляют рост шигелл, сальмонелл, йерсиний, клебсиелл, патогенных кокков, а также грибов и амёб (интетрикс). Нитроимидазолы (*метронидазол, тинидазол*) эффективны против анаэробной флоры. В отношении широкого спектра УПМ эффективны антибактериальные средства общерезорбтивного действия, предпочтительно фторхинолоны (*офлоксацин, ципрофлоксацин, пефлоксацин, норфлоксацин*), а также пробиотик *Энтерол*, обладающий эубиотическим антибактериальным и противовирусным действием.

Бактериофаги — вирусы, способные проникать в патогенную бактерию, размножаться в ней, вызывать ее лизис или переход в состояние лизогении (фагоносительства). Имеются моновалентные (стафилококковый,

клебсиеллезный, протейный), дивалентные (колипротейный) и поливалентные (пиобактериофаг, интестифаг) бактериофаги, вызывающие лизис микробов. Бактериофаги не подавляют естественную микрофлору человека, стимулируют факторы специфического и неспецифического иммунитета и дают меньше побочных реакций и осложнений по сравнению с антибиотиками. Однако они имеют узкую специфичность, нейтрализуются кислой средой ряда пробиотиков и пребиотиков, а большое количество слизи в толстой кишке снижает их бактерицидность, быстро развивается фагорезистентность. Поэтому в настоящее время у взрослых бактериофаги используются редко и по особым показаниям (в педиатрической практике — несколько чаще).

Растительные антисептики назначают при ДК, вызванном стафилококками, при отсутствии их чувствительности к бактериофагам и другим противомикробным средствам. Используется *Хлорофиллит* (смесь хлорофиллов А и В, извлеченных из листьев эвкалипта) — внутрь по 25 капель 1%-ного спиртового раствора в 3 приема за 30-40 мин до еды, разводя в 15-20 мл воды, или ректально в виде клизм (1 мл на 50-100 мл воды). Курс лечения — до 10 дней.

Легкими антибактериальными свойствами обладают многие растения, которые можно использовать как вспомогательные средства лечения и, особенно, профилактики кишечных нарушений, связанных с МФ. В зависимости от формы и выраженности ДК пациентам можно рекомендовать для домашнего лечения и профилактики:

- эвкалипт, аир, зверобой, календулу, барбарис, мать-и-мачеху, исландский мох — при стафилококковом ДК. В рационе полезны ягоды черники, рябины, земляники, малины, а также чеснок и хрен;

- липу, тимьян, почки березы, эвкалипт, мяту, Melissa, фенхель, шалфей, аир, исландский мох, валериану, веронику, девясил, бадан — при грибковом ДК. Из продуктов питания полезны брусника, морковь, черемша; дрожжевой, картофельный, тыквенный и рисовый экстракты;

- крапиву, бруснику, тмин, смородину, лапчатку прямостоячую, бадан, почки березы, чистотел, полынь горькую, лопух — при ДК с гнилостной микрофлорой. В рационе полезны абрикосы, ягоды смородины, рябины, брусники; топинамбур, красный сладкий перец;

- эвкалипт, календулу, аир, подорожник, зверобой, ольху, бадан, полынь, лапчатку прямостоячую — при протейном ДК. Полезны клюква, малина, смородина, перец, чеснок, лук.

Легким антибактериальным действием обладают многие обычные

ягоды и фрукты, хотя их лечебный эффект выражен слабо и реализуется только после длительного приема:

- абрикос подавляет гнилостные микроорганизмы, протей, клебсиеллу, синегнойную палочку;
- барбарис — гемолитические стафилококки, стрептококки, дизентерийные бактерии, энтеробактер;
- брусника (сок) — кандиды;
- земляника — золотистый стафилококк, энтеробактер;
- клюква (ягоды) — гнилостные бактерии рода протей и клебсиеллы;
- смородина черная — грибки и золотистый стафилококк;
- черника — стафилококк, шигеллы;
- шиповник — грамположительные бактерии;
- яблоки — патогенные кишечные палочки.

Одновременно с антибактериальным лечением для поддержки собственной нормальной МФ кишечника могут применяться пребиотики курсом 3-4 недели.

Патогенетическая и симптоматическая терапия при клинических проявлениях дисфункции кишечника, в том числе связанной с нарушениями состава и функций МФ, подбирается индивидуально и может включать пищеварительные ферменты, спазмолитики, пеногасители (симетикон), антидиарейные или слабительные средства, адсорбенты, антигистаминные препараты, иммуномодуляторы, витамины, антиоксиданты и др.

## **ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ**

При возникновении **диареи путешественников** легкого течения необходимо употребление достаточного количества жидкости, желательно слегка подсоленной, *регидрона*; однократный прием одного из антибактериальных препаратов внутрь — *нифуроксазид* (400 мг), *рифаксимин* (400 мг), *ципрофлоксацин* (750 мг), *левофлоксацин* (500 мг), *офлоксацин* (400 мг). Полезны пробиотики.

При среднетяжелом и тяжелом течении — эмпирический курс лечения одним из антибактериальных препаратов внутрь:

- трехдневный — *рифаксимин* 200 мг 3 раза/сут, *ципрофлоксацин* 500 мг 2 раза/сут, *норфлоксацин* 400 мг 2 раза/сут, *офлоксацин* 200 мг 2 ра

за/сут, *ко-тримоксазол* 960 мг 2 раза/сут, *доксциклин* 100 мг 2 раза/сут.

- пятидневный — *нифуроксазид* 400 мг 2 раза/сут.

Также показаны пробиотики.

При **простой антибиотик-ассоциированной диарее** показаны отмена антибиотика, назначение пробиотика (на основе лактобактерий или *Saccharomyces boulardii*), в более тяжелых случаях — *метронидазол* 1000 мг/сут.

При **геморрагическом колите** также показана отмена антибиотика, иногда эмпирически назначаются *метронидазол*, *ванкомицин*, *фторхинолоны*.

При **псевдомембранозном колите** легкой или средней тяжести используют *метронидазол* (по 500 мг 3 раза/сут), при тяжелой — *ванкомицин* (по 125 мг или 500 мг 4 раза/сут) или *фидаксомицин* (по 200 мг 2 раза/сут) курсом 10 дней.

## ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ

### НОРМАЛЬНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА

В основе профилактики патологии, связанной с нарушением состава и функций МФ кишечника, лежит:

- соблюдение правил здорового образа жизни и гигиены;
- достаточное и сбалансированное по составу основных пищевых ингредиентов питание пациентов, особенно ослабленных, с адекватным количеством пищевых волокон, витаминов, микроэлементов (фрукты, ягоды, овощи);
- обогащение пищевого рациона кисломолочными продуктами, изготовленными на основе заквасок с бифидобактериями и ацидофильными палочками;
- общеукрепляющие мероприятия;
- рациональное назначение антибактериальных препаратов по строгим показаниям с учетом тяжести инфекционного процесса, возраста и массы тела пациента, состояния выделительной функции печени и почек, профилактическое использование пробиотиков (*Lactobacillus*, *Saccharomyces*) и кисломолочных продуктов.

Профилактика диареи путешественников требует соответствующего просвещения этого контингента лиц. Им рекомендуют:

- использовать воду не из водопровода, а бутилированную, кипяче-

ную (3-5 минут), фильтрованную или обеззараженную специальными средствами;

- употреблять хорошо термически обработанные блюда;
- не употреблять напитки (включая алкогольные) со льдом, салаты, сырые овощи, неочищенные фрукты, майонез, кондитерские изделия с кремом, мороженое, непастеризованные молочные продукты, плохо прожаренную рыбу;
- тщательно мыть руки с антисептическим мылом или гелем.

У лиц высокого риска (с нарушениями иммунитета или тяжелыми заболеваниями) профилактика диареи путешественников может проводиться одним из препаратов (курсом до 3 недель): *нифуроксазид* 200 мг 4 раза/сут; *рифаксимин* 200 мг 1-3 раза/сут; *висмута субсалицилат* 2 табл. по 262 мг 4 раза/сут во время еды; *ципрофлоксацин* 500 мг 1 раз/сут; *норфлоксацин* 400 мг 1 раз/сут; *офлоксацин* 200 мг 1 раз/сут; *доксциклин* 100 мг 1 раз/сут; *триметоприм/сульфаметоксазол* 160 мг/800 мг 1 раз/сут; пробиотики.

При необходимости массивной и длительной антибиотикотерапии, интенсивного лечения гормональными и цитостатическими препаратами показан контроль клинического состояния и периодический контроль состояния кишечной МФ (копрограмма и посев кала на ДК). В комплексное лечение включают функциональное питание «пребиотической» направленности, пребиотики, поливитамины и ферменты, фитотерапию, а также противогрибковые препараты (при необходимости) и препараты или фитосборы с иммуномодулирующими свойствами.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ардатская, М. Д. Дисбактериоз кишечника : понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции / М. Д. Ардатская // Consilium medicum. 2023. Т. 10. № 8. С. 86-92.
2. Бобровничий, В. И. Дисбактериозы кишечника у детей : причины, диагностика, лечение : учеб.-метод. пособие / В. И. Бобровничий, Л. И. Вязова. Минск : БГМУ, 2017. 51 с.
3. Бондаренко, В. М. Дисбактериозы кишечника у взрослых / В. М. Бондаренко, Н. М. Грачева, Т. В. Мацулевич. Москва : КМК Scientific Press, 2023. 224 с.
4. Силивончик, Н. Н. Микрофлора кишечника : характеристика, нарушения и возможности коррекции / Н. Н. Силивончик // Семейный доктор. 2013. № 1. С. 72-81.
5. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and prebiotics. October 2011. : Mode of access : [http : // www.worldgastroenterology.org](http://www.worldgastroenterology.org). Schwartz A, Rusch V. Microbiota of the Human Body Implications in Health and Disease.
6. 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>
7. 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>
8. Nelson KE, et al. A catalog of reference genomes from the human microbiome. Science. 2010;328:5981:994-999.
9. 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>
10. Socransky SS, 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.
11. The human microbiome project consortium Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature. 2012; 486:207-214.
12. Gevers D, Knight R, Petrosino JF, et al. The Human Microbiome Project: a community resource for the healthy human microbiome. PLoS Biol. 2022; 10(8):e1001377.<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001377>
13. Virgin HW. The virome in mammalian physiology and disease. Cell. 2014;157:142-150.<https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.032>
14. 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>

15.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>.

16.Dunn AB, Jordan S, Baker BJ, Carlson NS. The Maternal Infant Microbiome: Considerations for Labor and Birth. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2017. <https://doi.org/10.1097/NMC.0000000000000373>

17.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.

18.Panda S, Guarner F, Manichanh C. Structure and functions of the gut microbiome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2014; 14(4):290-299.

19.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>

20.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>

21.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.

22.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](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_8)

23.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>

24.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>

25.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>

26.Cho YA, Kim J. Effect of Probiotics on Blood Lipid Concentrations: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(43):1714.

27.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.

28.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.

29.Neville BA, O'Toole PW, Probiotic Properties of *Lactobacillus salivarius* and Closely Related *Lactobacillus* Species. *Future Microbiol.* 2010;5(5):759-774.

30.Isolauri E, Sütas Y, Kankaanpää P, et al. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(2 suppl):444-450.

31.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.

32.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.

33.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.

34.Allen SJ, Wareham K, Wang D, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2013; 382:1249-1257.

35.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.

**КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ И КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ ОСНОВНОЙ  
МИКРОФЛОРЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ  
(КОЕ/Г ФЕКАЛИЙ)**

Виды микроорганизмов	Возраст		
	менее 1 года	1-60 лет	более 60 лет
Бифидобактерии	$10^{10}-10^{11}$	$10^9-10^{10}$	$10^8-10^9$
Лактобактерии	$10^6-10^7$	$10^7-10^8$	$10^6-10^7$
Бактероиды	$10^7-10^8$	$10^9-10^{10}$	$10^{10}-10^{11}$
Энтерококки	$10^5-10^7$	$10^5-10^8$	$10^6-10^7$
Фузобактерии	$< 10^6$	$10^8-10^9$	$10^8-10^9$
Эубактерии	$10^6-10^7$	$10^9-10^{10}$	$10^9-10^{10}$
Пепто- и стрептококки	$< 10^5$	$10^9-10^{10}$	$10^{10}$
Клостридии	$\leq 10^3$	$\leq 10^5$	$\leq 10^6$
E. coli типичные	$10^7-10^8$	$10^7-10^8$	$10^7-10^8$
E. coli лактозонегативные	$< 10^5$	$< 10^5$	$< 10^5$
E. coli гемолитические	0	0	0
Условно-патогенные энтеробактерии: Klebsiella, Enterobacter, Proteus и др.	$< 10^4$	$< 10^4$	$< 10^4$
Стафилококк золотистый	0	0	0
Стафилококки (сапрофитный и эпидермальный)	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$
Дрожжеподобные грибы рода Candida	$\leq 10^3$	$\leq 10^3$	$\leq 10^3$
Неферментирующие бактерии Pseudomonas, Acetobacter и др.	$\leq 10^3$	$\leq 10^3$	$\leq 10^3$

**КОПРОГРАММА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ НАРУШЕНИЯХ ПИЩЕВАРЕНИЯ И ВСАСЫВАНИЯ**

Патологический процесс, локализация	Стеркобилин	Билирубин	Реакция, рН	Мышечн		Жировые компоненты				Клетчатка		Крахмал		Элементы воспаления
				Неизмененные	Измененные	Соединительн. ткань	Нейтральный жир	Жирные кислоты	Соли жирных кислот (мыла)	Перевариваемая	Неперевариваемая	Внутриклет	Внеклет	
Нормальное пищеварение	+	-	7,8-8,0	+	+	-	-	-	+	+	+ / + + +	-	-	-
Нарушение желудочной секреции	+	-	9,0-10,0	плас ты	+	плас ты	-	-	+	плас ты	++	+++	- /	-
Нарушение внешней секреции ПЖ	+	-	6,0-8,0	+	+++	+	+++	- / +	- / +	++	++	++	+++	-
Нарушение желчеотделения	-	-	«6,0	+	++	-	+	+++	-	++	++	++	++	-
Нарушение пищеварения в тонкой кишке	+	- / +	«7,5	+	++	-	- /жир. детри	- /жир. Детр	+++	+	+	+	++	+

Нарушение	+	--	5,0-6,0	+	<sup>1</sup> +	-	-	+/	+/	++	+	+++	±/	+
в толстой кишке:	+		9,0-10,0	+		-	-	± -	±	+	+	+ /	++	(слизь)
илеоцекальная									+	++		++	+	-
обл. (преоблад. брожение)										+		+	+ / -	
ободочная кишка														
(преоблад. гниение)														

## НЕКОТОРЫЕ ПРОБИОТИКИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Препарат	Состав	Форма выпуска	Способ применения
Бифидумбактерин сухой	<i>V. bifidum</i>	Порошки в пакетиках (флаконах) по 5 доз	10-15 доз 2-3 раза в сутки
Бифидумбактерин форте	<i>V. bifidum</i> , иммобилизированные на активированном угле	Порошки в пакетиках по 5 доз	15-25 доз 3-4 раза в сутки
Лактобактерин сухой	Лиофилизат лактобактерий	Флаконы по 5 доз	По 5 доз 1-2 раза в сутки
Лацидофил®-WM	Лиофилизированные лактобактерии <i>L. rhamnosus</i> и <i>L. acidophilus</i>	Капсулы	По 1-2 капс. 3 раза в день
Колибактерин	<i>E. coli</i> M-17	Флаконы по 5 доз	По 5 доз 2-3 раза в день
Бификол сухой	<i>V. bifidum</i> и <i>E. coli</i> в 1 дозе	Амп. и флаконы по 3 и 5 доз	По 5-10 доз в сутки
Аципол	Ацидофильные лактобактерии и кефирные грибки	Таблетки по 5 доз	По 5 доз 4 раза в сутки
Линекс	Смесь <i>L. acidophilus</i> , <i>V. infantis</i> , <i>Str. faecium</i>	Капсулы	По 1-2 капс. 3 раза в сутки
Полибактерин	Бифидо- и лактобактерии, обезжиренное молоко, концентрат топинамбура, лактоза, сахароза	Флаконы с жидкой формой или порошком; таблетки	Жидкая форма — по 1 ч. л., порошок — по 1 флакону, таблетки — по 2 табл. в сутки

Энтерол	<i>Saccharomyces Boulardii</i>	Капсулы и пакетики по 0,25 г	1 пакетик (капс.) 2 раза в сутки
Бактисубтил	Споры <i>Bacillus subtilis</i> IP5832	Капсулы	По 1-2 капс. 3-4 раза в сутки
Споровактерин	Биомасса живых <i>Bacillus subtilis</i>	Суспензия во флаконах-капельницах по 5 и 10 мл	По 1 мл 2 раза в сутки
Энтерожермина	Споры <i>Bacillus clausii</i> , полнорезистентные к антибиотикам	Капсулы	По 1 капс. 2-3 раза в сутки

*Для заметок*