

Про- и синбиотики в лечении заболеваний кишечника: на какие эффекты мы можем рассчитывать?

О.В. Гаус[✉], М.А. Ливзан

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия
✉gaus_olga@bk.ru

Аннотация

Связь между кишечной микробиотой и состоянием здоровья человека является общепризнанной. Появление молекулярных и генетических методов диагностики позволило сделать поистине революционные открытия в области понимания роли микробиома пищеварительного тракта. Во многих исследованиях доказана ассоциация измененного под воздействием факторов окружающей среды состава микробиоты с развитием целого ряда заболеваний пищеварительного тракта, таких как воспалительные заболевания кишечника, функциональные гастроинтестинальные расстройства, некоторые виды рака. Одновременно с этим пищевая и фармацевтическая промышленность представила огромный выбор продуктов питания, биологически активных добавок и лекарственных средств, содержащих пребиотические и пробиотические компоненты. Несмотря на растущее число исследований по эффективности средств, влияющих на микробиоту, их применение в реальной клинической практике должно осуществляться строго в соответствии с показаниями, в рекомендованных дозах.

Ключевые слова: микробиота, пробиотики, пребиотики, синбиотики, метабиотики, функциональные гастроинтестинальные расстройства, воспалительные заболевания кишечника.

Для цитирования: Гаус О.В., Ливзан М.А. Про- и синбиотики в лечении заболеваний кишечника: на какие эффекты мы можем рассчитывать? Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 37–43. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200309

Review

Pro- and synbiotics in the treatment of intestinal diseases: what effects can we expect?

Olga V. Gaus[✉], Maria A. Livzan

Omsk State Medical University, Omsk, Russia
✉gaus_olga@bk.ru

Abstract

The relationship between intestinal microbiota and human health is widely recognized. The advent of molecular and genetic diagnostic methods has made it possible to make truly revolutionary discoveries in the field of understanding the role of the digestive tract microbiome. Many studies have proved the association of the composition of microbiota with the development of a number of diseases of the digestive tract, such as inflammatory bowel diseases, functional gastrointestinal disorders and some types of cancer. The food and pharmaceutical industry has presented a huge selection of food products, dietary supplements and medicines containing prebiotic and probiotic components. The use of agents that affect microbiota in the treatment of intestinal diseases in real clinical practice should be carried out strictly in accordance with the indications, in recommended doses.

Key words: microbiota, probiotics, prebiotics, synbiotics, metabiotics, functional gastrointestinal disorders, inflammatory bowel diseases.

For citation: Gaus O.V., Livzan M.A. Pro- and synbiotics in the treatment of intestinal diseases: what effects can we expect? Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 37–43. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200309

В начале 1900-х годов русский ученый Илья Мечников высказал предположение, что долголетие сельских жителей Болгарии может быть связано с повышенным употреблением ими кисломолочных продуктов, содержащих полезные бактерии, которые он назвал *Lactobacillus bulgaricus*. С тех пор интерес к бактериям кишечника, способным продлевать жизнь, увеличивался в геометрической прогрессии. В настоящее время связь между кишечной микробиотой и состоянием здоровья человека является общепризнанной. В ряде исследований показана ассоциация между бактериями кишечника и развитием патологии пищеварительного тракта, метаболических, аллергических, нервно-психических заболеваний, хотя у многих из них нет убедительных доказательств. Интересно, что на фоне стремительно появляющейся информации о роли бактерий кишечника в поддержании здоровья человека по-прежнему остается много нерешенных вопросов.

В XXI в. понимание роли микробиома пищеварительного тракта претерпело революционные изменения благодаря огромным достижениям в области разработки молекулярных и генетических методов диагностики, в частности методики секвенирования РНК. Основываясь на этих знаниях, стало известно, что пищеварительный тракт человека населяют около 10^{15} микроорганизмов – бактерий, вирусов, грибов, археев – общей массой до 1,5–2 кг [1]. Микробиота кишечника удивительно разнообразна, на сегодняшний день выделено более 35 тыс. видов бактерий, из которых 90% не культивируется в лабораторных условиях. Крупно-

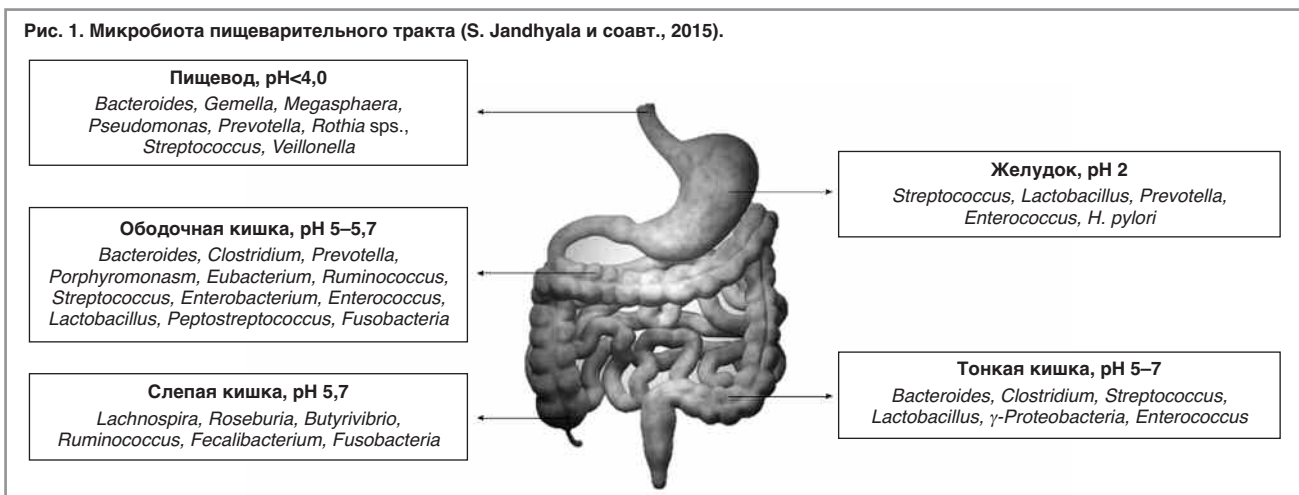
масштабные исследования Human Microbiome Project и METAgenomics of the Human Intestinal Tract продемонстрировали, что совокупный кишечный микробиом представлен более чем 10 млн генов, и это превышает количество генов самого организма хозяина. Важно отметить, что каждый человек имеет свой собственный уникальный микробиом, подобно отпечатку пальцев [2].

Плотность и состав микробиоты изменяются по ходу пищеварительного тракта (рис. 1). Наименьшее количество бактерий (10^3 – 10^4) обнаруживается в желудке и тонкой кишке, где pH относительно низкая, а время транзита содержимого короткое. Наибольшее количество и самое богатое видовое разнообразие бактерий (10^{10} – 10^{11}) находится в толстой кишке, в которой pH щелочная, а время транзита кишечного содержимого удлинено. Большинство кишечных бактерий, идентифицированных методом секвенирования генов 16S рРНК, относится к 5 типам – *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia*. Метагеномный подход позволил выйти за пределы бактерий и получить информацию об эукариотических микроорганизмах, главным образом грибах и вирусах. Несмотря на то, что грибы, археи и вирусы составляют <0,1% кишечного микробиома, они также оказывают влияние на организм хозяина, однако информация о механизмах этого взаимодействия в настоящее время ограничена [1, 2].

Биологические эффекты кишечной микробиоты на здоровье человека многочисленны. К ним относятся:

- Поддержание колонизационной резистентности.

Рис. 1. Микробиота пищеварительного тракта (S. Jandhyala и соавт., 2015).



Для поддержания гомеостаза кишечная микробиота ставит иммунную систему кишечника в довольно сложную ситуацию. С одной стороны, она должна быть толерантной к полезным комменсалам, с другой – препятствовать чрезмерному росту резидентных патогенов. Одним из самых простых механизмов антимикробной защиты является наличие двухуровневого слоя слизи, который предотвращает контакт просветных бактерий с эпителием [3]. Важную роль в поддержании колонизационной резистентности играют также антимикробные белки. Показано, что кишечная микробиота индуцирует синтез кателицидинов, лектинов С-типа и дефензинов клетками Панета хозяина через механизмы, опосредованные рецепторами распознавания образов (PRR). Семейство PRR включает Toll-подобные рецепторы (TLR), рецепторы лектина С-типа (CLR) и NOD-подобные рецепторы (NLR), которые активируются различными микробными компонентами, такими как пептидогликан, липополисахарид, липид А, жгутики, бактериальная РНК, β-глюканы клеточной стенки грибов [4].

Еще одним важным механизмом обеспечения антимикробной защиты является секреция иммуноглобулинов. Показано, что микробиота кишечника посредством активации дендритных клеток стимулирует экспрессию секреторного иммуноглобулина А плазматическими клетками слизистой оболочки [5]. Кроме того, *Lactobacillus* spp. способны продуцировать молочную кислоту, которая усиливает активность лизоцима, необходимого для разрушения наружной мембраны клеточной стенки патогенных бактерий [6].

- **Синтез витаминов и активных метаболитов.**

Бактерии кишечника в процессе своей жизнедеятельности синтезируют метаболиты, которые участвуют в поддержании гомеостаза макроорганизма. Прежде всего к таким метаболитам относятся короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) – ацетат, пропионат и бутират, которые являются источником энергии для колоноцитов, участвуют в регенерации эпителия и регулируют проницаемость эпителиального кишечного барьера. КЦЖК способствуют поддержанию анаэробного состояния в просвете кишечника, необходимого для поддержания жизнедеятельности здоровой микробиоты. Кроме того, КЦЖК выполняют роль сигнальных молекул для иммунокомпетентных клеток [7].

Незаменимые для человека триптофан, витамин К₂, витамин В₁₂, рибофлавин (В₂), пиридоксин (В₆), биотин (В₇), фолиевая кислота (В₉), никотиновая кислота (РР) и тиамин (В₁) также могут продуцироваться бактериями кишечника. Более того, представители кишечной микробиоты синтезируют различные нейромедиаторы, такие как дофамин, норадреналин, серотонин, γ-аминомасляную кислоту, обеспечивающие функционирование нервной системы и пищеварительного тракта [2, 7].

- **Регуляция иммунного ответа.**

Микробиота кишечника обеспечивает организму хозяина иммунологическую защиту посредством регуляции иммунных реакций. Установлено, что *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* играют жизненно важную роль в формировании врожденного иммунитета, повышая цитотоксичность естественных клеток-киллеров и фагоцитоз макрофагов, и опосредуют адаптивный иммунитет, взаимодействуя с Т-хелперами, дендритными и плазматическими клетками [8].

- **Метаболизм ксенобиотиков и лекарственных препаратов.**

Способность кишечной микробиоты метаболизировать ксенобиотики и лекарственные препараты впервые была обнаружена около 50 лет назад [9]. Недавние исследования показали, что бактериальный метаболит р-крезол может снижать метаболизм парацетамола в печени вследствие конкурентного ингибирования фермента сульфотрансферазы в гепатоцитах [10]. Кроме того, установлено, что бактерии *Eggerthella lenta* из типа *Actinobacteria* участвуют в инактивации сердечного гликозида дигоксина [11]. Еще одним примером метаболизма лекарственных средств, индуцированного кишечной микробиотой, является деконъюгация бактериальной β-глюкононидазой препарата иринотекана, что лежит в основе появления побочных эффектов терапии, таких как тошнота, рвота, диарея и анорексия [12]. Роль кишечной микробиоты в метаболизме лекарственных препаратов и ксенобиотиков может быть использована в терапии разных заболеваний в будущем.

- **Метаболизм желчных кислот.**

Показано, что *Bacteroides intestinalis*, *Bacteroides fragilis* и *Esherichia coli* деконъюгируют и обезвреживают первичные желчные кислоты, превращая их во вторичные желчные кислоты. Вторичные желчные кислоты, в свою очередь, могут ингибировать прорастание спор *Clostridium difficile* и, следовательно, подавлять ее вегетативный рост [1].

Состав микробиоты пищеварительного тракта человека определяется генетикой и факторами окружающей среды. При этом генетика объясняет только 5–10% бактериальной изменчивости, что подчеркивает важность внешних факторов, среди которых особое значение имеют метод родоразрешения, диета, прием лекарственных препаратов, перенесенные инфекционные заболевания пищеварительного тракта и оперативные вмешательства на органах брюшной полости в анамнезе [1, 2].

Несмотря на то, что бактерии в кишечнике плода обнаруживаются уже в I триместре беременности, основной этап колонизации пищеварительного тракта начинается сразу после родов, решающую роль при этом играет метод родоразрешения. При естественном родоразрешении пищеварительный тракт ребенка заселяется преимущественно бактериями родов *Lactobacillus* и *Prevotella* – типичными представителями микробиоты родовых путей матери. При кесаревом сечении в кишечнике доминируют

Streptococcus, *Corynebacterium* и *Propionibacterium*, находящиеся на поверхности кожи матери [13].

После первичной инокуляции кишечная микробиота младенца видоизменяется в зависимости от типа вскармливания и приобретает сходство с микробиотой взрослого человека лишь к 3 годам. В кишечнике детей, находящихся на грудном вскармливании, преобладают *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp., в то время как у детей на искусственном вскармливании – *Enterobacter* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Streptococcus* spp. [14].

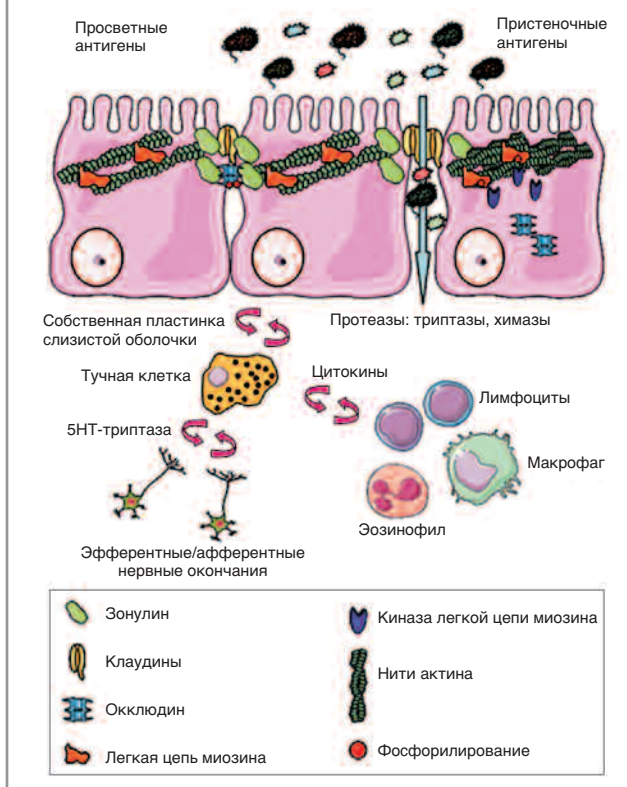
Диета продолжает оставаться одним из главных факторов, определяющих количественный и качественный состав микробиоты кишечника и во взрослом возрасте. Микробиота людей, рацион которых богат пищевыми волокнами, характеризуется более широким видовым разнообразием. Высокое потребление овощей и фруктов сопровождается преобладанием в кишечнике бактерий рода *Firmicutes*, таких как *Ruminococcus bromii*, *Roseburia* и *Eubacterium rectale* [2]. J. Zimmer и соавт. показали, что микробиота вегетарианцев существенно отличается от таковой у лиц, употребляющих продукты животного происхождения [15]. Недавно было показано, что даже 4-дневное соблюдение диеты, основанной на продуктах животного происхождения, приводит к снижению численности *Firmicutes* на фоне увеличения количества толерантных к желчи бактерий родов *Bacteroides* (*Alistipes* spp., *Bacteroides* spp.) и *Proteobacteria* (*Bilophila* spp.). Это указывает на то, что даже краткосрочное изменение диеты может существенно изменять микробиоту кишечника [16]. Интересные данные были получены в ходе проекта American Gut, согласно которым на состав кишечной микробиоты влияет не только сам факт употребления растительной пищи, но и ее разнообразие [17]. Так, более богатый микробный пейзаж и большее количество бактерий-продуцентов КЦЖК чаще обнаруживались у лиц, употребляющих более 30 различных видов растительной пищи в неделю, по сравнению с теми, кто ест менее 10 видов. Несколько исследований показало, что существуют значительные географические и сезонные видоизменения в микробиоме кишечника как между странами, так и между отдельными этническими группами в пределах одной страны [18]. Скорее всего, эти различия также могут быть объяснены модификациями рациона питания.

Важным фактором, влияющим на состав микробиоты кишечника, является прием лекарственных препаратов, прежде всего антибиотиков. Наиболее часто у лиц, принимавших антибактериальные препараты, выявляется уменьшение видового разнообразия бактерий, которое даже после кратковременного курса (7 дней) может сохраняться до нескольких лет [19]. Установлено также, что антибиотики могут привести к нарушению межвидовых взаимодействий, в результате чего не срабатывает механизм конкурентного подавления и происходят рост и размножение патогенных бактерий, например, в случае *C. difficile*-ассоциированной инфекции [20].

Во многих исследованиях доказана связь измененного под воздействием факторов окружающей среды состава микробиоты с развитием целого ряда заболеваний пищеварительного тракта, таких как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), функциональные гастроинтестинальные расстройства, онкопатология.

Показано, что пациенты с синдромом раздраженного кишечника (СРК) имеют меньшую численность бутиратпродуцирующих бактерий *Erysipelotrichaceae* и *Ruminococcaceae* на фоне повышенного количества метанпродуцирующих *Methanobacteriales* по сравнению со здоровыми лицами. Кроме того, при СРК увеличивается представительство *Proteobacteria*, *Veillonella* и *Firmicutes* при одновременном сокращении *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*. Поскольку *Bifidobacterium*, *Ruminococcaceae* и *Erysipelotrichaceae* – основные продуценты КЦЖК, содержание последних также значи-

Рис. 2. Роль микробиоты и повышенной кишечной проницаемости при СРК (С. Martinez и соавт., 2012).



тельно снижено у лиц с СРК [21]. В условиях низкого содержания КЦЖК тормозятся процессы окислительного фосфорилирования, в результате чего избыток кислорода приводит к гипероксигенации кишечного эпителия, стимулируя развитие факультативных анаэробов. Сдвиг в составе микробного сообщества от облигатных к факультативным анаэробам приводит к повышению проницаемости эпителиального кишечного барьера с последующей индукцией иммунных реакций и развитием воспаления низкой степени активности в слизистой оболочке [21, 22]. В воспалительном инфильтрате у пациентов с СРК преобладает популяция тучных клеток, которые являются частью врожденной иммунной системы и способствуют модуляции широкого спектра патофизиологических процессов в пищеварительном тракте. Обнаружено, что активация тучных клеток, расположенных периневрально, непосредственно связана с формированием висцеральной гиперчувствительности и появлением абдоминальной боли при СРК [23]. Кроме того, тучные клетки высвобождают большое количество медиаторов воспаления, в том числе простагландины, лейкотриены, фактор, активирующий тромбоциты, цитокины (фактор некроза опухоли α , интерлейкин – ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, колониестимулирующий фактор гранулоцитов и моноцитов), а также специфические протеазы (триптаза, химаза, карбоксипептидаза А), которые, воздействуя на активированный протеазой рецептор 2 на эпителиальных клетках, приводят к снижению экспрессии белков плотных контактов и дальнейшей дисфункции эпителиального кишечного барьера [21–25]. Как известно, все эти нарушения являются механизмами формирования СРК (рис. 2). В последние годы появляется все больше доказательств того, что нарушение состава кишечной микробиоты вызывает появление не только гастроинтестинальных симптомов СРК, но и сопутствующих психоневрологических расстройств [26].

При ВЗК общее количество микроорганизмов возрастает, но их разнообразие, напротив, уменьшается. Характерной особенностью микробиоты при язвенном колите является сокращение представительства *Firmicutes* и *Bacteroides* на

фоне увеличения *Proteobacteria*. Кроме того, изменяется пропорциональное соотношение внутри филума *Firmicutes* в сторону повышения содержания *Ruminococcus gnavus*, которая выделяет уникальный олигосахарид L-рамнозу, индуцирующий образование основного провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли α [27]. Внутри филума *Proteobacteria* отмечается увеличение содержания факультативных анаэробов (*Enterobacteraceae*, *E. coli*) и сульфатредуцирующих бактерий (*Desulfovibrio*), а как следствие – избыточная продукция сероводорода, что негативно влияет на пролиферацию, апоптоз и дифференцировку эпителиальных клеток толстой кишки. Снижение видового разнообразия кишечной микробиоты у ряда больных язвенным колитом ассоциировано с резистентностью к терапии кортикостероидами [28].

В условиях растущей распространенности онкологических заболеваний и полученных эпидемиологических данных о связи некоторых видов рака пищеварительного тракта с диетой было высказано предположение о важной роли микробиоты в механизмах канцерогенеза. В настоящее время доказано, что некоторые бактерии могут влиять не только на развитие и прогрессирование опухоли, но и на эффективность химиотерапии. Длительно персистирующее воспаление в слизистой оболочке желудка, вызванное *Helicobacter pylori*, ассоциировано с формированием предраковых изменений и повышением риска развития рака желудка [29]. Отдельные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с пищеводом Барретта повышено количество *E. coli* и *Fusobacterium nucleatum* в пищеводе, тогда как в ряде исследований описан протективный эффект *H. pylori* в отношении пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода [21]. При колоректальном раке выявлено повышение популяций *Parvimonas micra* и *Streptococcus fragilis* при дефиците *Bifidobacteria* и *Lactobacilli*. Некоторые энтеробактерии, такие как *E. coli*, были идентифицированы в качестве кофакторов активации канцерогенного процесса при гепатоцеллюлярной карциноме [30].

Исходя из этих данных, неудивительно, что коррекция состава микробиоты рассматривается в качестве одного из потенциальных методов профилактики и лечения данных заболеваний. Группа средств, влияющих на микробиоту, подразделяется на про-, пре-, син- и метабиотики.

Согласно определению Всемирной гастроэнтерологической организации под пробиотиками понимаются живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах оказывают положительное влияние на организм хозяина [31]. В качестве пребиотиков рассматриваются диетарные вещества, в основном состоящие из некрахмальных полисахаридов и олигосахаридов, которые не перевариваются пищеварительными ферментами. Метаболиты, образующиеся в результате бактериальной ферментации пребиотиков, приводят к специфическим изменениям в составе или активности микробиоты пищеварительного тракта, оказывая при этом благоприятное воздействие на состояние здоровья человека. Биологически активные добавки, имеющие в своем составе как пробиотики, так и пребиотики, получили название синбиотиков, а содержащие продукты метаболизма или структурные компоненты пробиотических микроорганизмов – метабиотиков.

Интерес к применению средств, влияющих на микробиоту, чрезвычайно высок. На сегодняшний день в международной базе данных PubMed по поисковому запросу «пробиотик» имеется более 28 тыс. исследований, «пребиотик» – около 11 тыс., «метабиотик» – 6500, «синбиотик» – 4500, и количество их неуклонно увеличивается в последние годы.

Несмотря на растущее число исследований, которые демонстрируют эффективность применения средств, влияющих на микробиоту, в терапии разных патологических состояний, использование их в реальной клинической практике регламентируется имеющимися показаниями (см. таблицу). В качестве

пробиотиков наиболее часто применяются бактерии родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Bacillus*, некоторые виды *E. coli* и грибы рода *Saccharomyces*. Определенный штамм должен обладать заявленными эффектами при его применении, подтвержденными в результате клинических исследований. Кроме того, к пробиотикам предъявляется целый ряд требований: высокая жизнеспособность и биологическая активность, антагонизм по отношению к условно-патогенной и патогенной флоре, устойчивость к физико-химическим факторам (кислотность, осмотический шок, температура, действие желчных кислот и т.п.), антибиотикоустойчивость, безопасность [31]. На территории Российской Федерации пробиотики могут быть зарегистрированы как биологически активная добавка к пище или как лекарственное средство.

Применение пробиотиков при заболеваниях пищеварительного тракта находится под пристальным вниманием исследователей. Доказано, что пробиотики способны подавлять рост и размножение условно-патогенных и патогенных бактерий в пищеварительном тракте либо путем конкуренции за питательные вещества, либо путем синтеза антибактериальных метаболитов (органические кислоты, бактериоцины, активные формы кислорода, ацетальдегид, перекись водорода) [32]. Некоторые пробиотические штаммы, такие как *Lactobacillus acidophilus* и *Lactobacillus casei*, продуцируют антиоксиданты (глутатион), ингибируют перикисное окисление липидов и снижают окислительный стресс [8, 21]. Взаимодействие пробиотиков с иммунокомпетентными клетками ведет к активации местного и системного иммунного ответа. Общее воздействие на иммунную систему зависит от конкретного штамма пробиотика. Некоторые из них могут увеличивать синтез ИЛ-12, стимулировать дифференцировку цитотоксических Т-лимфоцитов и оказывать иммуностимулирующее (провоспалительное) действие, другие – иммунорегуляторное (противовоспалительное) в результате повышения экспрессии ИЛ-10 и активности Т-супрессоров [8]. Сообщалось, что *Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Bifidobacterium lactis* и *Streptococcus thermophilus* способны подавлять пролиферацию мононуклеарных клеток [33]. Также показано, что *Bifidobacterium bifidum* увеличивает продукцию антител на альбумин яичного белка, а *Bifidobacterium breve* запускает гуморальный иммунный ответ после стимуляции иммуноглобулином А [34].

Для *L. acidophilus* описан антиканцерогенный эффект за счет ингибирования бактериальных ферментов (гликозидазы, β -глюкуронидазы, азоредуктазы и нитроредуктазы), которые превращают прокарциногены в активные канцерогены, а также уменьшения производства трансформирующего фактора роста β , который может защитить опухоль от иммунного надзора [35].

Имеются данные об использовании пробиотических штаммов в терапии пациентов с СРК, ВЗК, антибиотикоассоциированной диареей (ААД), в том числе вызванной *C. difficile* [36]. Установлена эффективность *Bifidobacterium lactis* BI-04 в качестве средства для профилактики нарушений состава микробиоты при приеме антибиотиков, а в комбинации с *Lactobacillus* – для лечения ААД, в том числе вызванной инфекцией *C. difficile* [37]. В Кокрановском обзоре 2017 г., включившем 31 исследование, показано, что пробиотики на 60% снижают риск развития *C. difficile* на фоне применения антибиотиков [38]. В то время как в отношении ВЗК не было получено убедительных данных, позволяющих говорить о преимуществах назначения пробиотических штаммов пациентам с язвенным колитом или болезнью Крона [39], эффективность пробиотиков при СРК подтверждена рандомизированными клиническими исследованиями и Кокрановским обзором. Были получены доказательства того, что комбинированные (мультиштабные) пробиотики значительно уменьшают выраженность таких симптомов СРК, как абдоминальная боль и вздутие живота, по сравнению с плацебо

Показания к применению пробиотиков в терапии разных заболеваний кишечника													
	Острая инфекционная диарея	ААД	<i>C. difficile</i> -ассоциированная инфекция	Диарея, ассоциированная с химиотерапией	Кишечная колика	Болезнь Крона	Функциональная абдоминальная боль	Функциональный запор	СРК	Некротизирующий энтероколит	Постлучевой колит	Диарея путешественников	Язвенный колит
<i>Bacillus cereus</i>										•			
<i>Bacillus coagulans</i>		•											
<i>Bacillus subtilis</i>										•	•		
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>										•			
<i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i>		•	•			•	•	•	•	•			•
<i>B. bifidum</i>		•	•			•	•	•	•	•			
<i>B. breve</i>		•	•	•		•	•	•	•	•		•	•
<i>Bifidobacterium longum</i>		•	•			•	•	•	•	•			•
<i>B. longum subsp. infantis</i>		•	•			•	•			•			•
<i>Clostridium butricum</i>		•	•										
<i>Enterococcus faecalis</i>									•	•			
<i>Enterococcus faecium</i>		•	•							•			
<i>E. coli (Nissle)</i>						•							•
<i>L. acidophilus</i>		•	•			•	•		•	•	•	•	•
<i>L. casei</i>		•	•				•	•		•	•		
<i>L. casei subsp. immunitas</i>		•											
<i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i>		•	•			•	•	•	•	•	•	•	
<i>Lactobacillus fermentum</i>												•	
<i>Lactobacillus johnsonii</i>						•							•
<i>Lactobacillus paracasei</i>		•	•			•	•		•		•		•
<i>Lactobacillus plantarum</i>		•	•			•	•		•	•	•		•
<i>Lactobacillus reuteri</i>		•	•		•		•				•		
<i>L. rhamnosus</i>		•	•						•	•	•		•
<i>L. rhamnosus GG</i>	•	•	•	•		•			•	•		•	•
<i>Lactobacillus sporogenes</i>		•								•			
<i>Lactococcus cremoris</i>											•		
<i>Lactococcus lactis</i>									•				
<i>L. lactis subsp. diacetylactis</i>		•									•		
<i>Leuconostoc cremoris</i>		•									•		
<i>Propionibacterium freudenreichii subsp. shermanii</i>									•				
<i>Saccharomyces boulardii</i>	•	•	•			•				•		•	
<i>Saccharomyces florentinus</i>		•											
<i>Streptococcus thermophilus</i>		•	•			•	•	•	•		•	•	•
VSL#3		•	•			•	•				•		•

[40, 41]. В доклинических исследованиях заселение кишечника бактериями рода *Bifidobacteria* или *Lactobacillus* способствует обратному развитию висцеральной гиперчувствительности при СРК. Показано, что смесь из 8 пробиотических штаммов (VSL#3) оказывает протективное действие в отношении развития висцеральной гиперчувствительности у экспериментальных особей в модели отделения новорожденных от матери. Кроме того, при введении VSL#3 уменьшалась экспрессия гена TRH1, кодирующего синтез фермента триптофан-гидроксилазы, который участвует в продукции серотонина – ключевого нейротрансмиттера при СРК [42]. *Bifidobacterium* также способны ингибировать активность сериновых протеаз, которые в большом количестве обнаруживаются в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки у больных с СРК [21]. Как известно, сериновые протеазы раздражают нейроны энтеральной нервной системы, способствуя формированию афферентных ноци-

цептивных импульсов. В подтверждение этого крупнейшее на сегодняшний день рандомизированное клиническое исследование с включением 400 пациентов с СРК продемонстрировало, что пробиотик из 14 штаммов не только значительно улучшил симптомы заболевания, но и существенно повысил качество жизни [43]. Таким образом, в лечении больных с СРК предпочтение следует отдавать мультиштаммовым пробиотикам, а также средствам, содержащим бифидобактерии. Эффективность *Lactobacillus* в виде монотерапии при СРК не подтверждена [21]. Эффект от применения пробиотиков следует оценивать не ранее чем через 4 нед от начала терапии [31].

Связь между микробиотой кишечника и психоневрологическими расстройствами при СРК также является предметом исследований последних лет. Доклинические исследования показали, что пробиотические добавки могут влиять на поведение экспериментальных особей, уменьшая у них выра-

женность тревоги в условиях стресса [44]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании G. Akkashah и соавт. установлено значительное снижение показателя выраженности депрессии по шкале Бека после 8-недельного приема пробиотиков с *L. acidophilus*, *L. casei* и *B. bifidum* [45]. В исследовании A. Rao и соавт. отмечено, что потребление *L. casei* ежедневно в течение 2 мес приводило к значительному уменьшению симптомов тревоги у пациентов с синдромом хронической усталости [46]. Систематический обзор 25 клинических исследований, опубликованный в 2017 г., также подтвердил эффективность пробиотиков в снижении симптомов депрессии и тревоги. Кроме того, употребление пробиотиков, как оказалось, предотвращает выброс основных гормонов стресса – кортизола и адреналина [47]. Учитывая благоприятное влияние пробиотических штаммов на взаимодействие по оси «мозг–кишка» A. Romijn и J. Rucklidge предложили ввести термин «психобиотики» для обозначения пробиотиков, которые приносят пользу для здоровья пациентов с психоневрологическими расстройствами [48].

Заключение

В настоящее время хорошо известно, что здоровая кишечная микробиота в значительной степени ответственна за общее состояние здоровья человека. Бактерии пищеварительного тракта выполняют множество функций, включая выработку витаминов, поглощение ионов, защиту от патогенов, укрепление иммунной системы, продукцию КЦЖК и других метаболитов. Качественный и количественный состав бактерий кишечника может претерпевать значительные изменения на протяжении жизни. На видовой состав и разнообразие кишечной микробиоты оказывают влияние многие факторы, такие как образ жизни, питание, медицинские вмешательства, лекарственные препараты, прежде всего антибиотики и ингибиторы протонной помпы. Нарушения видовой состава микробиоты могут повлиять на риск развития и тяжесть течения разных заболеваний пищеварительного тракта. В связи с этим предполагается, что использование средств, влияющих на микробиоту, позволит предотвратить или уменьшить прогрессирование этих заболеваний. Назначение про-, пре-, син- и метабиотиков должно осуществляться в соответствии с показаниями, в рекомендованной суточной и курсовой дозе.

Информация о финансовой поддержке. Грант Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых (МК-1679.2020.7; соглашение №075-15-2020-138 от 17 марта 2020 года) «Разработка превентивной индивидуализированной стратегии ведения больных с синдромом раздраженного кишечника».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C et al. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (29): 8787–803.
- Cresci GA. The gut microbiome: what we do and don't know. *Nutr Clin Pract* 2015; 30 (6): 734–6.
- Kim YS, Ho SB. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12 (5): 319–30.
- Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010; 140 (6): 805–20.
- He B, Xu W, Santini PA et al. Intestinal bacteria trigger T cell-independent immunoglobulin A(2) class switching by inducing epithelial-cell secretion of the cytokine APRIL. *Immunity* 2007; 26 (6): 812–26.
- Alakomi HL, Skyttä E, Saarela M et al. Lactic acid permeabilizes gram-negative bacteria by disrupting the outer membrane. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66 (5): 2001–5.
- Velagapudi VR, Hezaveh R, Reigstad CS et al. The gut microbiota modulates host energy and lipid metabolism in mice. *J Lipid Res* 2010; 51 (5): 1101–12.
- Azad MAK, Sarker M, Wan D. Immunomodulatory effects of probiotics on cytokine profiles. *Biomed Res Int* 2018; 8063647: 2018.
- Defois C, Ratel J, Garrait G et al. Food chemicals disrupt human gut microbiota activity and impact intestinal homeostasis as revealed by in vitro systems. *Sci Rep* 2018; 8 (1): 11006.
- Clayton TA, Baker D, Lindon JC et al. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106 (34): 14728–33.
- Saha JR, Butler VP Jr, Neu HC, Lindenbaum J. Digoxin-inactivating bacteria: identification in human gut flora. *Science* 1983; 220 (4594): 325–7.
- Wallace BD, Wang H, Lane KT et al. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science* 2010; 330 (6005): 831–5.
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107 (26): 11971–5.
- Sherman MP, Zaghouani H, Niklas V. Gut microbiota, the immune system, and diet influence the neonatal gut-brain axis. *Pediatr Res* 2015; 77 (1–2): 127–35.
- Zimmer J, Lange B, Frick JS et al. A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66: 53–60.
- David LA, Maurice CF, Carmody RN et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505 (7484): 559–63.
- McDonald D, Hyde E, Debelius JW et al. American gut: an open platform for citizen science microbiome research. *mSystems* 2018; 3 (3): e00031–18.
- Prideaux L, Kang S, Wagner J et al. Impact of ethnicity, geography, and disease on the microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2906–18.
- Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* 2007; 1 (1): 56–66.
- Ng KM, Ferreira JA, Higginbottom SK et al. Microbiota-liberated host sugars facilitate post-antibiotic expansion of enteric pathogens. *Nature* 2013; 502 (7469): 96–9.
- Chong PP, Chin VK, Looi CY et al. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome – A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Front Microbiol* 2019; 10: 1136.
- Гаус О.В., Ливзан М.А. Синдром раздраженного кишечника: что мы знаем о симптомах сегодня? *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 42–8.
- [Gaus O.V., Livzan M.A. Irritable bowel syndrome: what do we know about symptoms today? *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 42–8 (in Russian).]
- Ливзан М.А., Гаус О.В., Турчанинов Д.В., Попелло Д.В. Синдром абдоминальной боли в молодежной среде: распространенность и факторы риска. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2019; 170 (10): 12–7.
- [Livzan M.A., Gaus O.V., Turchaninov D.V., Popello D.V. Sindrom abdominal'noi boli v molodezhnoi srede: rasprostranennost' i faktory riska. *Eksperim. i klin. gastroenterologiya*. 2019; 170 (10): 12–7 (in Russian).]
- Sinagra E, Morreale GE, Mohammadian G et al. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immune-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (36): 6593–627.
- Костенко М.Б., Ливзан М.А. Механизмы развития синдрома раздраженного кишечника. *Сиб. журн. гастроэнтерологии и гепатологии*. 2000; 10: 32.
- [Kostenko M.B., Livzan M.A. Mekhanizmy razvitiia sindroma razdrzhennoho kishechnika. *Sib. zhurn. gastroenterologii i gepatologii*. 2000; 10: 32 (in Russian).]
- Collins SM. A role for the gut microbiota in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 497–505.
- Khan I, Ullah N, Zha L et al. Alteration of the gut microbiota in inflammatory bowel disease (IBD): cause of consequence? IBD treatment targeting the gut microbiome. *Pathogens* 2019; 8 (3): 126.
- Mentella MC, Scaldaferrì F, Pizzoferrato M et al. Nutrition, IBD and gut microbiota: a review. *Nutrients* 2020; 12 (4): 944.
- Ливзан М.А., Мозговой С.И., Кононов А.В. Гастрит после эрадикации *Helicobacter pylori* – простые следы или серьезные последствия? *Лечащий врач*. 2011; 7: 7.
- [Livzan M.A., Mozgovoï S.I., Kononov A.V. Gastrit posle eradikatsii *Helicobacter pylori* – prostye sledy ili ser'eznye posledstviia? *Lechashchii vrach*. 2011; 7: 7 (in Russian).]
- Tilg G, Schimiderer A, Djanani A. Gut microbiom – immune crosstalk affects progression of cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 34.
- Глобальные практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации. Пробиотики и пребиотики. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>
- [Global Practice Guidelines of the World Gastroenterological Organization. Probiotics and prebiotics. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf> (in Russian).]
- Harper A, Naghibi M, Garcha D. The role of bacteria, probiotics and diet in irritable bowel syndrome. *Foods* 2018; 7 (2): 13.
- Kankaanpää P, Sütas Y, Salminen S, Isolauri E. Homogenates derived from probiotic bacteria provide down-regulatory signals for peripheral blood mononuclear cells. *Food Chemistry* 2003; 83 (2): 269–77.
- Bodera P, Chcialowski A. Immunomodulatory effect of probiotic bacteria. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2009; 3 (1): 58–64.

35. Maroof H, Mohammad Hassan Z, Mohabati Mobarez A, Azimi Mohamadabadi M. Lactobacillus acidophilus could modulate the immune response against breast cancer in murine model. *J Clin Immunol* 2012; 32: 1353–9.
36. Ливзан М.А., Костенко М.Б. Место пробиотической терапии в лечении и профилактике антибиотик-ассоциированной диареи. *Лечащий врач*. 2010; 10: 83. [Livzan M.A., Kostenko M.B. Mesto probioticheskoj terapii v lechenii i profilaktike antibiotik-assotsirovannoi diarei. *Lechashchii vrach*. 2010; 10: 83 (in Russian).]
37. Ouwehand AC, DongLian C, Weijian X et al. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: A randomized dose response study. *Vaccine* 2014; 2 (4): 458–63.
38. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12: CD006095.
39. Parker EA, Roy T, D'Adamo CR, Wieland LS. Probiotics and gastrointestinal conditions: An overview of evidence from the Cochrane Collaboration. *Nutrition* 2018; 45 (2018): 125–34.
40. Li B, Liang L, Deng H et al. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2020; 11: 332.
41. Ахмедов В.А., Орлов И.Н., Гаус О.В. Современные методы реабилитации пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Терапия*. 2017; 3 (13): 49–55. [Akhmedov V.A., Orlov I.N., Gaus O.V. Sovremennye metody reabilitatsii patsientov s sindromom razdrazhennogo kishechnika. *Terapiia*. 2017; 3 (13): 49–55 (in Russian).]
42. Connel M, Shin A, James-Stevenson T et al. Systematic review and meta-analysis: efficacy of patented probiotic, VSL#3, in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30 (12): e13427.
43. Ishaque SM, Khosruzzaman SM, Ahmed DS, Sah MP. A randomized placebo-controlled clinical trial of a multi-strain probiotic formulation in the management of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2018; 18 (1): 71.
44. Sun J, Wang F, Hu X et al. Clostridium butyricum attenuates chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behavior in mice via the gut-brain axis. *J Agric Food Chem* 2018; 66 (31): 8415–21.
45. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition* 2016; 32 (3): 315–20.
46. Rao AV, Bsted AC, Beaulne TM et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog* 2009; 1 (1): 6.
47. Wallace CJK, Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry* 2017; 16 (1): 14.
48. Romijn AR, Rucklidge JJ. Systematic review of evidence to support the theory of psychobiotics. *Nutr Rev* 2015; 73 (10): 675–93.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Гаус Ольга Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: gaus_olga@bk.ru; ORCID: 0000-0001-9370-4768

Ливзан Мария Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии, профессиональных болезней, ректор ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: mlivzan@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6581-7017

Olga V. Gaus – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: gaus_olga@bk.ru; ORCID: 0000-0001-9370-4768

Maria A. Livzan – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: mlivzan@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6581-7017

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2020