

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	4
Список сокращений и условных обозначений	5
Глава 1. Современное состояние вопроса о микробиоценозе кишечника	7
1.1. Терминологические аспекты, связанные с изменением микробиоты, и методы оценки ее состояния	24
1.2. Роль микробиоты в поддержании здоровья и развитии патологии	37
Глава 2. Эволюция средств для коррекции нарушений микробиоценоза	81
Глава 3. Пробиотики	92
Глава 4. Пребиотики	133
Глава 5. Метабиотики	160
Глава 6. Клиническая эффективность препаратов, модулирующих кишечный микробиоценоз, с позиций доказательной медицины	180
6.1. Антибиотики	180
6.2. Пробиотики	190
6.3. Пребиотики	229
6.4. Метабиотики	242
Заключение	258

ПРЕДИСЛОВИЕ

Вопросы изучения микробиоты, проблемы дисбактериоза (дисбиоза) и коррекции данных состояний на настоящий момент являются не только модными, современными, актуальными и перспективными, но часто носят характер спекулятивных.

Изучение «вреда и пользы» населяющего нас микромира, восходящее к временам Гиппократу, отвечает философским законам диалектического материализма. Считается, что «все развивается по спирали: процесс развития, движения носит поступательно-повторяемый характер. Поступательность и повторяемость придают цикличности спиралевидную форму. Каждый виток процесса развития становится иным по своему содержанию и направлению...».

Благодаря новым методам верификации представителей микробиоты сейчас мы находимся на новом витке познания. Но надо с осторожностью относиться к «панацейным» методам диагностики и коррекции микрорэкологических нарушений.

В диагностических подходах не может быть одного истинного метода, только их комбинация, дающая целостность понимания. В отношении возможности коррекции можно процитировать академика РАН, заведующего кафедрой клинической фармакологии Сеченовского Университета В.Г. Кукуца: «В современном мире фармакотерапии нет гарантий, есть только возможности, которые зависят от наших знаний и умений».

В настоящей книге сделана попытка объединить наши знания, касающиеся клинических вопросов, областей микробиологии, молекулярной генетики, биохимии, которые передали мои уважаемые учителя (Минушкин О.Н., Домарадский И.В., Бабин В.Н., Иконников Н.С., Некрасов Ю.С., Шендеров Б.А.), развили ученики (Топчий С.Н., Гарушьян Г.В., Логинов В.А., Сергеев А.В., Семенова Э.Э. и др.), поделились коллеги-соратники (Ткаченко Е.И., Лоранская И.Д., Ситкин С.И., Захаренко С.М., Добрица В.П., Буторова Л.И. и др.).

Многие частные и общие вопросы остались неосвещенными, что побуждает к дальнейшему анализу имеющихся и поступающих данных.

Представленные в руководстве препараты, модулирующие кишечный микробиоценоз, рассмотрены не в рекламных целях, а с позиции их клинической эффективности согласно принципам доказательной медицины. Огромная благодарность разработчикам инновационных средств за предоставленные материалы, иллюстрирующие уникальность и эффективность в лечении различных заболеваний.

Отдельную благодарность выражаю Светлане Алексеевне Гарушьян за огромную помощь в написании рукописи. Ее труд не оценим не только в технической поддержке, но и в единомыслии и единстве взглядов, высочайшем профессионализме.

С уважением, автор

ГЛАВА 1

Современное состояние вопроса о микробиоценозе кишечника

И.И. Мечников писал: «...Многочисленные и разнообразные ассоциации микроорганизмов, населяющие пищеварительный тракт человека, в значительной степени определяют физическое и духовное здоровье...» (1908) [1]. Так великий ученый в своих работах, посвященных проблеме взаимовлияния макро- и микроорганизмов, на десятилетия вперед предопределил стратегические направления развития медицинской науки.

На протяжении XX в. воззрения на роль микроорганизмов претерпели кардинальные изменения: от исключительно негативного мнения, согласно которому совокупное воздействие токсинов бактерий пищеварительного тракта на организм человека вызывает старение, развитие многих заболеваний и в итоге сокращает продолжительность жизни, до резко позитивной позиции, согласно которой человек получает огромную пользу от совместного существования с микроорганизмами.

Ученые А. Nissle, И.И. Мечников, Л.Г. Перетц, Н.Ф. Гамалея, Г.Н. Габричевский проводили исследования по обнаружению и идентификации микроорганизмов в различных биотопах, а также начали изучение не только агрессивного, но и защитного влияния отдельных видов на организм человека и животных.

Начиная с 80-х гг. XX в. широкое использование методов культивирования облигатно-анаэробных бактерий и принципов гнотобиологии позволило прицельно изучать роль нормальной микрофлоры и ее отдельных представителей в поддержании гомеостаза человеческого организма, а также в возникновении некоторых патологических состояний (О.В. Чахава, А.О. Тамм, Б.А. Шендеров и др.). В дальнейшем изучение молекулярных и биохимических механизмов, управляющих связью микробиоты и организма-хозяина (И.В. Домарадский, В.Н. Бабин, А.В. Дубинин, О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская и др.), позволило констатировать масштаб той пользы, которую получает человек от симбиоза с микрофлорой, и выяснить возможные причины перехода от «благополучного сосуществования» к взаимной агрессии.

В последнее время в научно-исследовательской деятельности и клинической практике все большее применение находят разнообразные молекулярно-генетические технологии, способствующие получению комплексной объективной картины состояния различных физиологических систем организма человека и его симбиотической микробиоты, их потенциальных возможностей, что,

в свою очередь, служит основой для разработки научно обоснованных подходов к снижению риска заболеваний, к достижению максимальной продолжительности и наивысшего качества жизни [2, 3].

По данным Р.М. Valencia и соавт. (2017), 85% инвестиций в данной области нацелены на изучение роли микробиотического баланса в здоровье и питании. Изучаемые терапевтические направления включают: трансплантацию микробиома, пробиотики, пребиотики и контрабиотики (метабиотики), пути взаимодействия хозяин–микробиом, антибиотики новых поколений [4].

С учетом 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 «микробиоценоз» (вирусах, грибах, простейших и т.д.), но живущих в человеческом организме. Термин «микробиота» описывает совокупность микробиоценозов отдельных органов и систем организма человека, генетического материала и взаимоотношений внутри экологической ниши в определенный период на определенной географической территории [5, 6]. 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 [7]. В составе микробиома выделяют бактериом (совокупный генофонд бактерий), микобиом (совокупный генофонд грибковой флоры) и виром (совокупный генофонд вирусов) [8]. В целом микробиота описывается как единый организм, обладающий индивидуальными генетическими признаками.

За последние двадцать лет в рамках крупных международных и национальных проектов [Human Microbiome Project (США), MetaHIT (Европа), Научное сообщество по содействию клиническому изучению микробиома человека (Россия)] сделан ряд важнейших открытий в отношении состава, свойств микробиоты, а также эффектов, оказываемых микроорганизмами и продуктами их жизнедеятельности на организм человека, что принципиально изменило представления научного сообщества о биологии человека и человеческих болезнях. Теория одного микроорганизма утратила свою актуальность, что произвело поистине революцию в учении о микробиоте. 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 [9].

Новейшие исследования микробиоты ведутся с применением разнообразных так называемых «омик»-технологий, которые, в отличие от традиционных методов, основаны на применении современных технологических платформ (секвенирования нуклеиновых кислот, масс-спектрометрии, хроматографии, биоинформационного анализа и др.), что позволяет получать информацию об организме человека как о единой интегрированной системе. Для анализа получаемых данных используют современные методы статистической оценки, новейшие компьютерные программы с большой разрешающей способностью [3].

Геномика — одна из наиболее разработанных и практически используемых среди многочисленных «омик»-технологий. Геномика позволяет идентифицировать все гены человека и его симбиотической микробиоты, получить информацию о количестве, локализации и функции генов, их эволюции, метаболических и сигнальных путях, участвующих в реализации экспрессии генов, выявить нарушения в геноме и микробиоме и связанные с ними наследственно обусловленные заболевания. Метагеномика является одним из разделов геномики, нацеленных на изучение суммарного генетического материала (метагенома), определение видового состава и метаболических взаимосвязей между представителями микробиоценоза исследуемого образца. Важнейшим преимуществом метагеномного подхода является учет некультивируемых микроорганизмов наряду с культивируемыми благодаря отсутствию необходимости выделения и культивирования микроорганизмов и возможности индикации и идентификации широкого спектра бактерий, вирусов, грибов и простейших [10].

Транскриптомика, в свою очередь, устанавливает интенсивность синтеза всех молекул рибонуклеиновой кислоты (РНК) (транскриптов), продуцируемых в эукариотических и прокариотических клетках организма в определенном его физиологическом состоянии, в конкретный период времени и в определенных условиях среды, в том числе и при возникновении и развитии заболеваний. Если геномика и метагеномика только свидетельствуют о потенциальных возможностях организма, то транскриптомика количественно измеряет динамическую экспрессию молекул РНК хозяина, его микрофлоры и/или всего надорганизма в целом (метатранскриптомика). Совокупные задачи метагеномики и транскриптомики:

- определить таксономическое (филогенетическое) положение микроорганизмов, то есть ответить на вопрос «Кто они?»;
- определить функциональное состояние микробиоты, как микроорганизмы осуществляют взаимодействие друг с другом и организмом человека, то есть ответить на вопрос «Что делают?».

Наряду с геномикой, транскриптомикой огромное значение для изучения микробиоты имеет еще одно направление — метаболомика.

Метаболомика занимается изучением метаболома, то есть совокупности низкомолекулярных соединений (не более 1–1,5 кДа), представляющих собой метаболиты микробиоты в клетке, ткани, органе, биологической жидкости и являющихся промежуточными или конечными продуктами обмена веществ [11].

И если ранее господствовало мнение о том, что продукты микробного метаболизма являются невостребованными соединениями, образующимися в избытке из-за несбалансированности внутриклеточных биосинтетических процессов, то сейчас значение метаболитов микробиоты установлено экспериментально [12]. В метаболомике применяются методы спектроскопии, протонного ядерного магнитного резонанса, хроматографии и другие в целях идентификации и количественной оценки метаболитов в сыворотке крови, моче и других физиологических жидкостях организма человека. Эти приемы позволяют устанавливать как исходные субстраты, так и конечные метаболиты, участвующие в метаболизме дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), ДНК-репарации, регуляции экспрессии генов, посттрансляционной

модификации генных продуктов, в метаболических реакциях в клетках и во всем организме в целом [3, 13].

На основе метагеномных, метатранскриптомных, метапротеомных и метаболомных исследований, связавших функциональную активность микробиоты и метаболизм человека, разработана концепция, согласно которой организм человека рассматривается как своеобразный «сверхорганизм» («суперорганизм», «метаорганизм», «макроорганизм»). Геном макроорганизма представлен его собственным геномом и микробиомом, находящимися в тесной взаимосвязи. Общая численность микроорганизмов, населяющих различные органы и системы человеческого организма, составляет 10^{15} , что превышает на два порядка количество собственных клеток взрослого человека. Популяционный состав микробиоты тщательно изучается, и в настоящее время идентифицировано более 10 тыс. видов и до 70 тыс. штаммов. Установлено, что у каждого человека свой уникальный состав микробиоты, который изменяется и развивается на протяжении всей жизни. В хромосомах человека, по разным данным, до 25 000 генов, микрогеном составляют до 10 млн генов [14, 15]. Для замены всех эукариотических клеток необходимо 20–25 лет. За такой продолжительный период времени все симбиотические микроорганизмы заменяются до пяти-шести раз. С точки зрения химии «макроорганизм» человека является в большей степени сообществом прокариотических, чем эукариотических клеток: 80% необходимой для его жизнедеятельности энергии образуется в митохондриях эукариотических клеток; 20% всей энергии производит кишечная микробиота, а 90% энергии, требующейся для функционирования клеток желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), дают именно кишечные микроорганизмы [16]. Все необходимые пластические, энергетические, метаболические и сигнальные регуляторные соединения высвобождаются из пищевых продуктов за счет полостного, мембранного, внутриклеточного пищеварения, а также их синтеза кишечными микроорганизмами. Регуляторные вещества (так называемые экзогормоны) могут присутствовать в пище или образовываться из нее под действием пищеварительных ферментов макроорганизма и множества энзимов разнообразных бактерий, колонизирующих его кожу и слизистые. Экзогормоны необходимы для функционирования не только пищеварительной системы, но и организма в целом [17]. Взаимодействие между микробиотой и макроорганизмом представляет собой наиболее совершенную форму симбиоза, поскольку оно приносит пользу обеим сторонам.

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, урогенитальный тракт — 9%, исключая слабо заселенный вагинальный отдел (2%), кожные покровы — 12%.

На долю ЖКТ приходится основная часть (60–70%) микробиоты [18–20]. 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, при рефлюкс-эзофагите) в микробиоценозе пищевода могут преобладать грамотрицательные анаэробы типа *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и *Spirochaete* [21]. 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^{3-4} 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 образуют 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 кишки 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.

Содержание бактерий (КОЕ/мл) и количество видов в толстом кишечнике сугубо индивидуальны и могут различаться у конкретных людей в 12–2200 раз [22–25]. Но при всем таком разнообразии достоверно доказано, что 57 видов бактерий встречаются у большинства людей [26]. Таким образом, большая часть микробиома в организме человека сконцентрирована в кишечнике. Следовательно, микробиоценозу кишечника, функционирующему как единая экосистема, как полноправный «экстракорпоральный», «метаболический» орган, принадлежит ключевая роль в поддержании гомеостаза макроорганизма [27, 28].

Состав бактериома кишки меняется на протяжении жизни (рис. 1.1) [29]. 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 течение жизни бактериальный состав увеличивается и в количественном, и в видовом отношении, достигая наивысшей сложности у взрослого человека, и остается относительно стабильным в течение большей части жизни здорового взрослого индивидуума. На поздних стадиях жизни состав микробиоты снова становится менее разнообразным и более изменчивым [30–34].

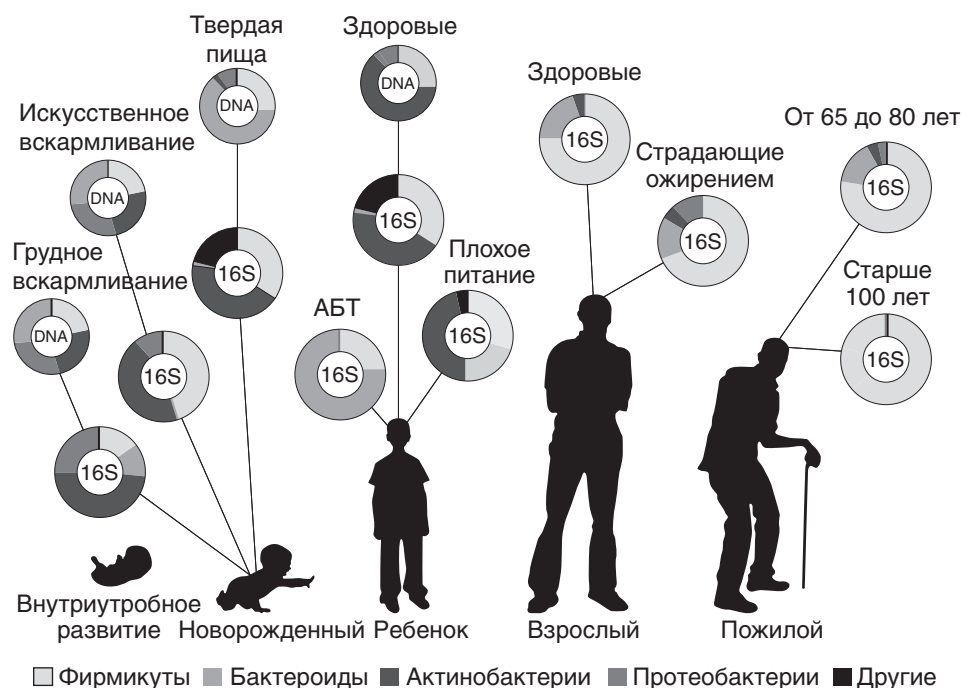


Рис. 1.1. Формирование и развитие бактериального состава микробиоты человека (по Ottman N., 2012)

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 [35, 36]. При этом соотношение *Firmicutes*/*Bacteroidetes* в составе микробиоты толстой кишки во взрослой популяции постоянно и составляет 4:6 [37]. 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 бифидобактерий [38–42]. 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 [43–45].

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⁻¹. Эукариоты в кишечнике представлены преимущественно дрожжеподобными грибами рода *Candida*, встречающимися у 70% здоровых людей, а также простейшими; вирусы — бактериофагами [46]. 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) [47]. 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 [48, 49]. В дальнейшем многочисленные исследования показали определенную искусственность биоинформатического подхода, ученые пришли к выводу, что четкое разграничение на энтеротипы невозможно [50–52] и правильнее говорить не о существовании энтеротипов, а о наличии непрерывного градиента микробных сообществ [53].

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 [46, 54–56]. 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 [57–59]. 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 филометаболического 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 филометаболического 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 филометаболического 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 филометаболического 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 [46].

На рис. 1.2 графически представлена взаимозависимость основных характеристик микробиоты. Высокое биологическое разнообразие обеспечивает устойчивость (стабильность) микробных сообществ в отношении различного рода экологических факторов, как абиотических, так и биотических, в том числе антропогенных [60, 61]. С биоразнообразием тесно связаны еще две ключевые характеристики микробиоты — стабильность (устойчивость) и функциональная избыточность. Стабильность (устойчивость) микробиоты также во многом определяется состоянием ее «ключевых» видов, составляющих филометаболическое ядро микробиоты. Функциональная избыточность как неотъемлемое свойство кишечной микробиоты реализует возможность выполнения сходных метаболических функций филогенетически различными

микроорганизмами, то есть фактически возможность замещения одних видов другими без потери функции. Такая функциональная стабильность микробиоты обеспечивает ей определенные эволюционные преимущества в мутуалистических взаимоотношениях с организмом хозяина [60, 62, 63].



Рис. 1.2. Основные характеристики микробиоты

Ключевыми функциями филорезистентного ядра микробиоты являются:

- **метаболические** — ферментация полисахаридов (пищевых волокон), синтез КЖК, утилизация водорода, продукция важнейших интермедиатов микробного метаболизма — лактата, сукцината и формиата, участие в метаболизме аминокислот, желчных кислот, холина, продукция витаминов и некоторых противовоспалительных, антимикробных, иммуностимулирующих соединений (белков типа МАМ, бактериоцинов, липополисахаридов, экзополисахаридов);
- **защитные** — обеспечение колонизационной резистентности;
- **иммунные** — поддержка синтеза иммуноглобулинов, опосредование созревания и функционирования иммунокомпетентных органов в ЖКТ;
- **регуляторные** — регуляция моторной функции толстой кишки (времени транзита, объема, консистенции, частоты стула) [5, 6, 64, 65].

Микроорганизмы, составляющие филорезистентное ядро микробиоты, выполняют указанные функции и тем самым вносят существенный вклад в поддержание гомеостаза не только ЖКТ, но и организма в целом у большинства здоровых людей.

Видовой и количественный состав ядра кишечной микробиоты может варьировать как на межиндивидуальном, так и на популяционном уровне, он также зависит от возраста, характера питания, этнографических особенностей и состояния здоровья. Однако эти колебания затрагивают в большей степени виды и роды микробиоты, нежели типы и филумы. В свою очередь, соотношение основных компонентов филорезистентного ядра микробиоты отражает фундаментальные процессы взаимодействия микро- и макроорганизма. Важно, что независимо от индивидуальных различий в составе филорезистентного ядра нормальный состав кишечной микробиоты и ее функциональная активность могут быть только при нормальном физиологическом состоянии организма [66–68].

Многочисленные физиологические эффекты, оказываемые микробиотой, то есть всей совокупностью живых микроорганизмов, на организм хозяина, перечислены в табл. 1.1 [69, 70].

Таблица 1.1. Функции микробиоты

Локальные и системные функции микробиоты	
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 экзогенных ядовитых соединений, разрушение мутагенов, активация лекарственных соединений	Участие в рециркуляции желчных 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, эндцитоз 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