

НАС МНОГО

Микробиота современного человека

*Как мир меняется! И как я сам меняюсь!
Лишь именем одним я называюсь,
На самом деле то, что именуют мной, –
Не я один. Нас много. Я – живой.*

Н. Заболоцкий, «Метаморфозы», 1937 г.

Ключевые слова: микробы, бактерии, микробиота, микробиом, кишечная микрофлора, дисбактериоз, пребиотики, пробиотики.

Key words: microbes, bacteria, microbiota, microbiome, intestinal microflora, dysbiosis, prebiotics, probiotics

В нашем теле мы не одиноки – этот важнейший факт был установлен еще в XVII в. основателем научной микроскопии голландцем Антони ван Левенгуком, первым описавшим «анимакулей» из полости рта и фекалий человека. Говоря так, мы имеем в виду не паразитов, а миллиарды микробов, которые в ходе эволюции выбрали человека своим домом, и многие из них, как добрые хозяева, старательно помогают поддерживать его в хорошем состоянии. Ранее считалось, что этот консорциум микроорганизмов, изначально неточно названный микрофлорой, в основном представлен бактериями. Однако позже было установлено, что наша «микробиота», согласно современной терминологии, – это совокупность всех представителей микромира: бактерий, архей, вирусов, простейших и грибов, обитающих в конкретных органах человека. Другими словами, набор настоящих биоценозов, пусть и микро-, «планетой» для которых служит человеческое тело.

В последние годы этот микромир активно изучается с помощью современных молекулярно-генетических методов исследования. Цель этой статьи – познакомить читателей с имеющимися на сегодня данными и дать практические рекомендации по применению этих знаний в реальной жизни

О функциональной роли бактерий, обитающих в кишечнике человека, начали говорить с конца XIX в. Одним из первых был известный российский и французский ученый, лауреат Нобелевской премии по медицине И.И. Мечников, который в своих «Этюдах оптимизма» (1903) практически сформулировал основные тезисы о значении «дружественной» микрофлоры для человека и указал на возможность лечебного применения молочнокислых бактерий.

Приводя примеры долголетия народов, питающихся главным образом сквашенным молоком, Мечников призывал проверить теоретические выводы прямыми фактами и провести «систематические исследования о роли кишечных микробов в преждевременной старости и о влиянии различных способов питания на воспрепятствование гниению в кишках, на продление жизни и на сохранение здоровья и умственной деятельности» (Мечников, 1903, с. 164). Он озвучил также и главную проблему на начало XX в., которая мешала изучению свойств полезных бактерий: «К сожалению, наше знакомство с кишечной флорой пока еще очень несовершенно, отчасти ввиду невозможности найти подходящие искусственные среды для их культуры. Это обстоятельство делает задачу более трудной, но все же не препятствует искать рационального ее решения» (Там же, с. 148).

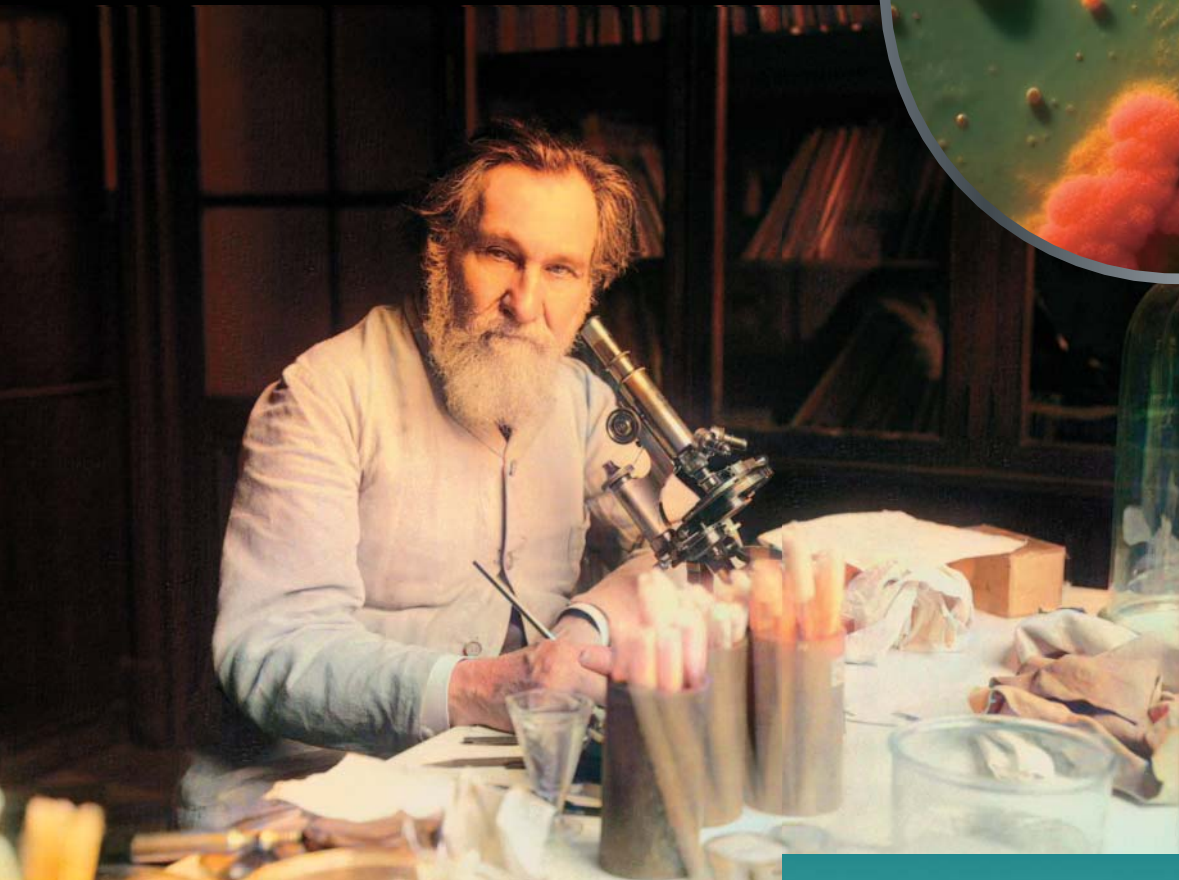


КАЛМЫКОВА Анна Ивановна – доктор биологических наук, профессор кафедры ветеринарной генетики и биотехнологии Новосибирского государственного аграрного университета, заместитель директора по науке ООО «Био-Веста» (Новосибирск). Автор и соавтор 58 научных работ

Несмотря на «несовершенные» знания о кишечной микрофлоре, исследования в этой области успешно продолжались – достаточно вспомнить советского академика А.С. Уголева, разработавшего в 1980-х гг. теорию адекватного питания, согласно которой человек и вышние животные представляют собой надорганизменные системы, которые включают микрофлору пищеварительного аппарата, связанную с макроорганизмом тесными *симбиотическими*, т.е. взаимовыгодными, отношениями.

Эти работы приносили и вполне реальные практические плоды. Так, последователь Мечникова, советский микробиолог Л.Г. Перетц еще в 1930 г. предложил использовать для нормализации микрофлоры кишечника препарат из выращенной на молоке бактериальной культуры *кишечной палочки*, обладающей антагонистическими свойствами в отношении патогенных микроорганизмов. Так появился *колибактерин*, первоначально названный *колипростокваша*, – практически первый из *пробиотиков*, лекарственных средств

© А. И. Калмыкова, 2024



Представители доминирующих родов бактерий микробиоты человека: *Bacteroides biacutus* – компонент нормальной микрофлоры женских половых органов, кишечника, дыхательных путей, полости рта (а); *Prevotella melaninogenica* – обитатель слизистой ротовой полости и дыхательной системы (б); *Ruminococcus gnavus* – резидент кишечника, способный утилизировать растительные полисахариды (в).
а, б – CDC/Dr. V.R. Dowell, Jr. и Dr. Holdeman, Public Domain; в – © CC BY 4.0/ Catherine Booth

Российский микробиолог, нобелевский лауреат И. И. Мечников в Институте Пастера (Франция). 1913 г. Gallica Digital Library. Public Domain

из живых микроорганизмов. В 1970-х гг. в СССР были созданы аналогичные препараты, содержащие *лакто-* и *бифидобактерии*: *лактобактерин* на основе штамма, выделенного эстонским профессором А. А. Ленцнером, и *бифидумбактерин*, разработанный в Московском институте эпидемиологии и микробиологии.

Прорыв в области изучения симбиотических микроорганизмов человека случился в начале XXI в., когда появились культурально-независимые методы исследования, основанные на новых, чувствительных методах *секвенирования* («расшифровке» нуклеотидной последовательности) ДНК. Речь идет о *метагеномном анализе*, т.е. секвенировании генов всех организмов в изучаемой среде. В случае микроорганизмов это в первую очередь ген, кодирующий 16S рРНК, – один из трех ключевых типов РНК, образующих у них основу *рибосом* («белковых фабрик»).

Широкое распространение молекулярно-генетического анализа произвело настоящую революцию в идентификации микроорганизмов и исследовании *микробиоты* – сообщества микроорганизмов, обитающих

в теле человека. Совокупность геномов микробиоты, с помощью которой описывают структуру или функции этого сообщества, назвали *микробиомом*. Зачастую, в том числе и в научно-популярных публикациях, эти термины используют как синонимы.

Серьезно изучать микробиом стали совсем недавно: в 2006 г. в США был инициирован проект *Human Microbiome Project*, в задачи которого входило исследование микробных сообществ различных органов человека. А с 2008 г. в рамках европейского проекта *MetaHIT Project* началось изучение особенностей микробиома человека при различных заболеваниях, и первыми из них стали *метаболический синдром* и *колоректальный рак*. Это были действительно глобальные проекты, над которыми работали ученые со всего мира и которые дали впечатляющие результаты.

Стерильность как миф

Результаты метагеномного изучения микробиома показали, что у человека практически нет стерильных органов. Под вопросом остается лишь головной мозг, но есть вероятность, что и там существует «иная жизнь». В остальных же органах были обнаружены различные ассоциации микробов с высокой плотностью.

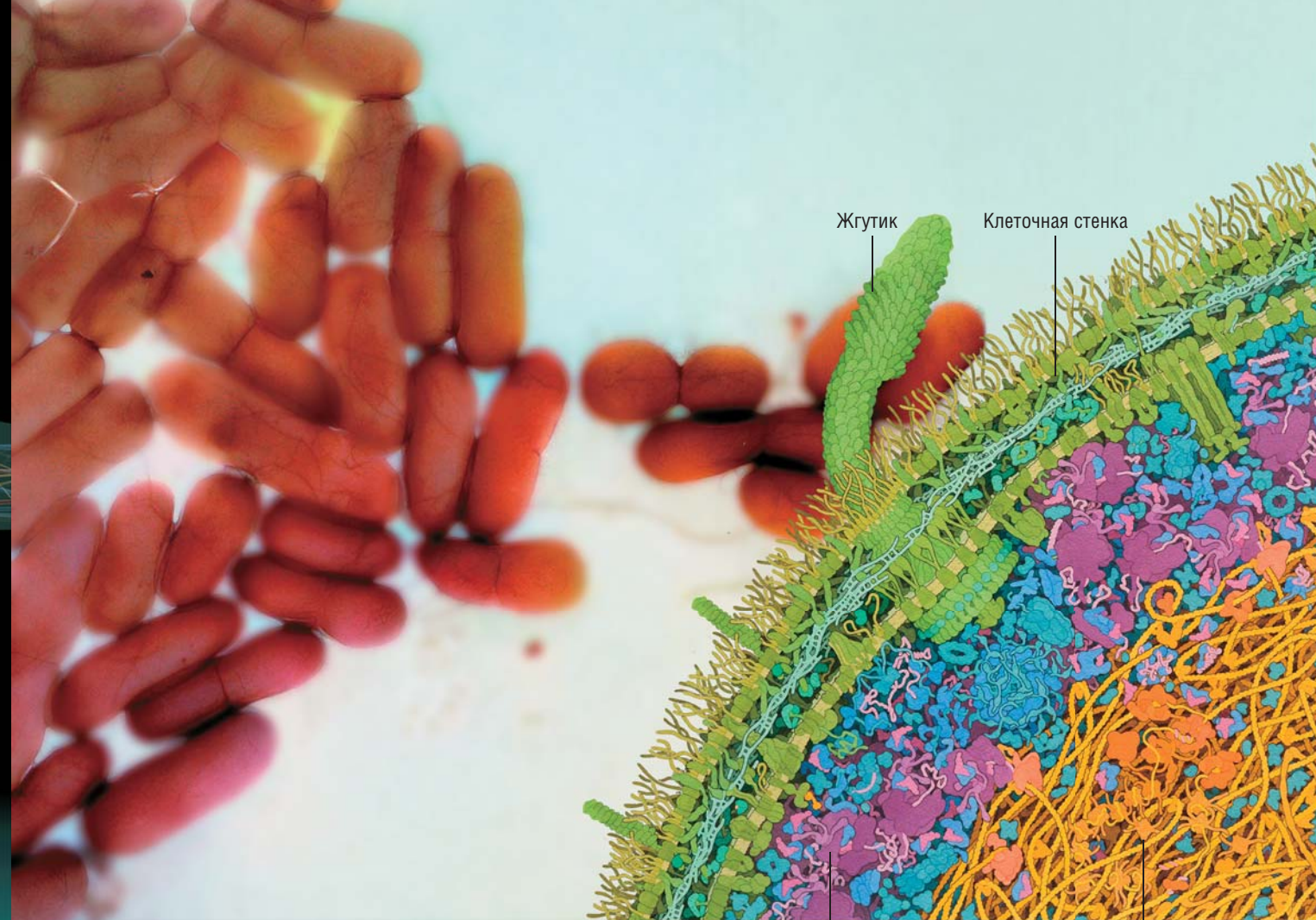
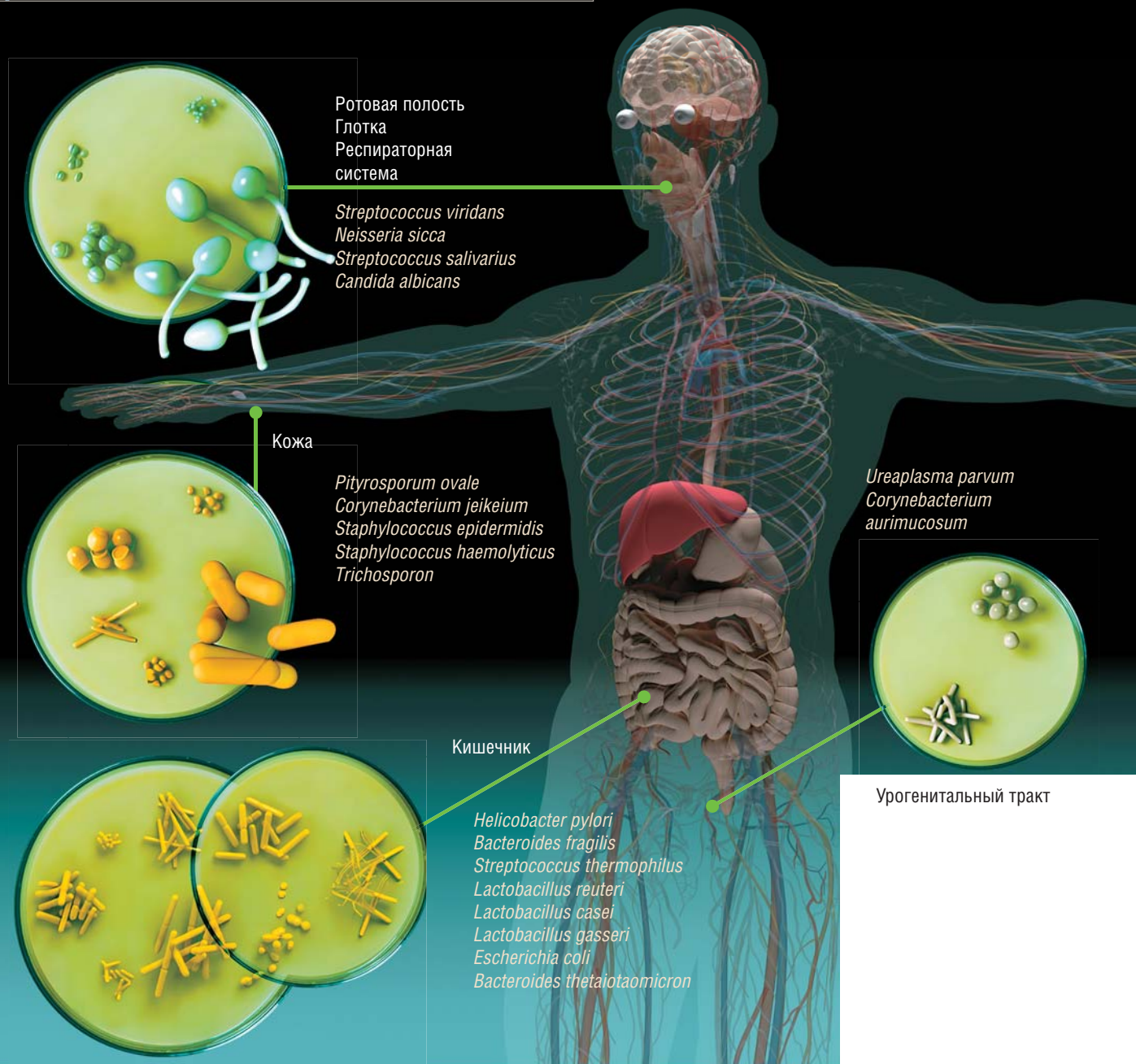
Есть данные, что при здоровой беременности женская *плацента* – временный орган, играющий роль посредника между организмом матери и эмбрионом, – также имеет свой уникальный микробиом, который можно оценить начиная с 24-й недели беременности. И этот микробиом сходен с таковым в ротовой полости. Предполагается, что эти бактерии попадают в плаценту через системный кровоток, а туда – через микроповреждения слизистой оболочки ротовой области. При этом исследователи до сих пор не пришли к однозначному ответу, имеются ли в плаценте живые микробы или все дело в ошибках метода исследования.

В пользу первого предположения свидетельствуют данные о наличии связи между нарушениями микробиома материнского организма, включая плаценту, и преждевременными родами. Поэтому вполне оправданны рекомендации перед беременностью или во время нее вылечить зубы и позаботиться о микрофлоре ротовой полости и кишечника, причем это касается не только будущей матери, но и отца.

А вот проверять после рождения малыша молоко «на стерильность» нет смысла – в норме в нем содержится более 1 млн бактерий/мл! Отсутствие бактериального роста в женском грудном молоке объясняется просто – эта среда не подходит для культивирования имеющихся там микробов. И это неудивительно – мы до сих пор не умеем выращивать «в пробирке» более 70% бактерий человеческой микробиоты.

Разнообразие микроорганизмов, обитающих в теле человека, огромно: по имеющимся данным, у одного человека можно найти 500–1000 видов. При этом и их разновидности, и численность будут значительно различаться даже у здоровых людей, а также в разных органах одного индивидуума.

В микробиоте человека выделяют три энтеротипа по доминирующим микроорганизмам – бактериям родов *Bacteroides*, *Prevotella* и *Ruminococcus*. Первые два обычно преобладают в кишечной микрофлоре и могут быть антагонистами. *Prevotella* встречается чаще у незападных групп населения, питающихся преимущественно растительной пищей, богатой клетчаткой, либо западного населения, в рацион которых входит много фруктов и овощей. Так, у детей в Буркина-Фасо бактерии рода *Prevotella* составляют около 53% всей кишечной микрофлоры, но они отсутствуют у европейских детей того же возраста. Генетический анализ показал, что эти бактерии хорошо приспособлены для деградации растительных гликанов, таких как целлюлоза и др.



Эти палочковидные бактерии принадлежат к известному виду *Escherichia coli*, который так и называется – кишечная палочка. Бактерии широко распространены в нижней части кишечника животных, включая человека. Они способны синтезировать витамин К, предотвращать развитие патогенных микроорганизмов, но есть и штаммы, которые могут вызывать тяжелые пищевые отравления.

Вверху слева – клетки *E. coli* с отростками-пилями, с помощью которых бактерия может формировать биопленки на поверхности слизистой.
© CC BY-SA 4.0/ Jonasz Patkowski

Вверху справа – поперечное сечение клетки *E. coli*.
© CC BY-SA 4.0/ David S. Goodsell, RCSB Protein Data Bank

Среди факторов, влияющих на это пестрое множество, наиболее важными являются возраст, состояние здоровья, место проживания, расовая принадлежность и диетические предпочтения.

Однако есть и такие виды микроорганизмов, которые имеются у 90% людей, населяющих нашу планету. Это «ядро» представлено 58 видами, при этом 18 из них встречаются у каждого землянина (Gill, Pop, Deboy *et al.*, 2006).

Ученые выделяют в микробиоте человека три группы (*энтеротипы*) по доминирующим микроорганизмам – бактериям родов *Bacteroides*, *Prevotella* и *Ruminococcus*. Биохимическая активность каждого энтеротипа зависит от пищевых предпочтений хозяина (белки или углеводы, мясо или растительные продукты). Первый характеризуется высокой способностью расщеплять углеводы, второй – *гликопротеины* (соединения белков с олигосахаридами), третий – сложные углеводы.

При этом оказалось, что фактически 25–43% ферментативных функций микробиоты являются общими для всех энтеротипов и не зависят от конкретных видов, ее составляющих. Да и сама эта концепция сейчас подвергается сомнению, в первую очередь в отношении постоянства структуры энтеротипов и их устойчивости.

Все это говорит о том, что избыточность разнообразия микробиоты сочетается со стремлением сохранить функциональность отдельных органов. И это ставит вопрос: какую комбинацию микроорганизмов можно считать «здоровым» микробиомом?

В организме человека содержится на порядок больше бактерий, грибов и других микроорганизмов, чем его собственных клеток. Количество бактериальных клеток (КОЕ/мл – число жизнеспособных микробных клеток, или колониеобразующих единиц, в мл) составляет в ротовой полости 10^{10} , в легких – 10^9 , на коже и в желудочно-кишечном тракте – 10^{12} – 10^{14} , в мочеполовой системе – 10^7 – 10^9 (*вверху*). Большинство этих видов приносят пользу либо безвредны, хотя могут вызвать заболевание, если окажутся не в том месте. *По:* (Gorman, 2012)

Микробиота человека включает большое число видов бактерий, но ее филогенетическое ядро представлено 3 типами: Firmicutes, Bacteroidetes и Actinobacteria. На родовом уровне среди фирмикутов доминируют Faecalibacterium, Ruminococcus, Eubacterium, Dorea; среди бактериоидов – Bacteroides и Alistipes; среди актинобактеров – Bifidobacterium. Все эти рода отвечают за основные метаболические функции микробиоты, включая поддержание барьерной функции кишечника; участие в метаболизме аминокислот, желчных кислот, холина; продукцию витаминов и биологически активных соединений (противовоспалительных, антимикробных, иммуностимулирующих)

Первоначально предполагалось, что это есть некий «идеальный набор» специфических микробов, повсеместно присутствующих у людей без явных симптомов заболевания, – в точном соответствии с «зеркальной» гипотезой, что отсутствие таких микроорганизмов указывает на *дисбактериоз*. Но этому суждению противоречил тот факт, что численность некоторых видов и групп более высокого иерархического ранга (родов, семейств и т.п.) микробов даже у совершенно здоровых людей может различаться более чем на порядок!

Так появилось новое понятие, основанное на функциональной активности микробиома, – *здоровое функциональное ядро*. Суть его в том, что метаболические и другие функции микробиома в определенной среде обитания у разных людей могут исполнять разные микроорганизмы. При этом здоровый микробиом должен обладать как минимум таким свойством, как устойчивость к действию внешних и внутренних факторов: возраста, изменений диеты, приема лекарственных препаратов, стрессов и т.п. Иными словами, при любом воздействии он должен через определенное время возвращаться в первоначальное состояние (Backhed, Fraser, Ringel *et al.*, 2012).

Итак, чтобы обеспечить устойчивую функциональную активность микробиома, требуется высокое биологическое разнообразие микроорганизмов. Именно это свойство обычно используется как характеристика здорового микробиома кишечника. При этом увеличение разнообразия в некоторых других органах и тканях может свидетельствовать о его нарушениях. К примеру, в случае слизистой ткани влагалища такой рост указывает на развитие *бактериального вагиноза* – самого распространенного заболевания в гинекологии.

В любом случае, поскольку понятию «здоровый микробиом» пока не дано четкого определения, некоторые авторы не рекомендуют применять термин «дисбиоз (дисбактериоз) кишечника», потому что в настоящее время практически невозможно соотнести отдельные бактериальные маркеры с конкретными заболеваниями. Но хотя такая осторожность вполне оправданна, это не отменяет необходимости регулярно отслеживать

изменения микробиоты, характерные для многих патологий.

Сейчас идет накопление знаний относительно роли отдельных микроорганизмов в развитии заболеваний, количественной и качественной динамики микробиома при той или иной патологии. Поэтому, хотя известный в практической медицине «анализ на дисбактериоз» и малоинформативен с точки зрения представления о здоровье кишечной микрофлоры, он вполне способен выявить ее грубые нарушения и помочь в принятии решений, касающихся методов ее коррекции.

Добиться консенсуса в определении здоровой микробиоты – приоритетная задача для ученых и медиков, которую необходимо решить, чтобы успешно разрабатывать стратегии «настройки» микробного сообщества человека.

Два в одном

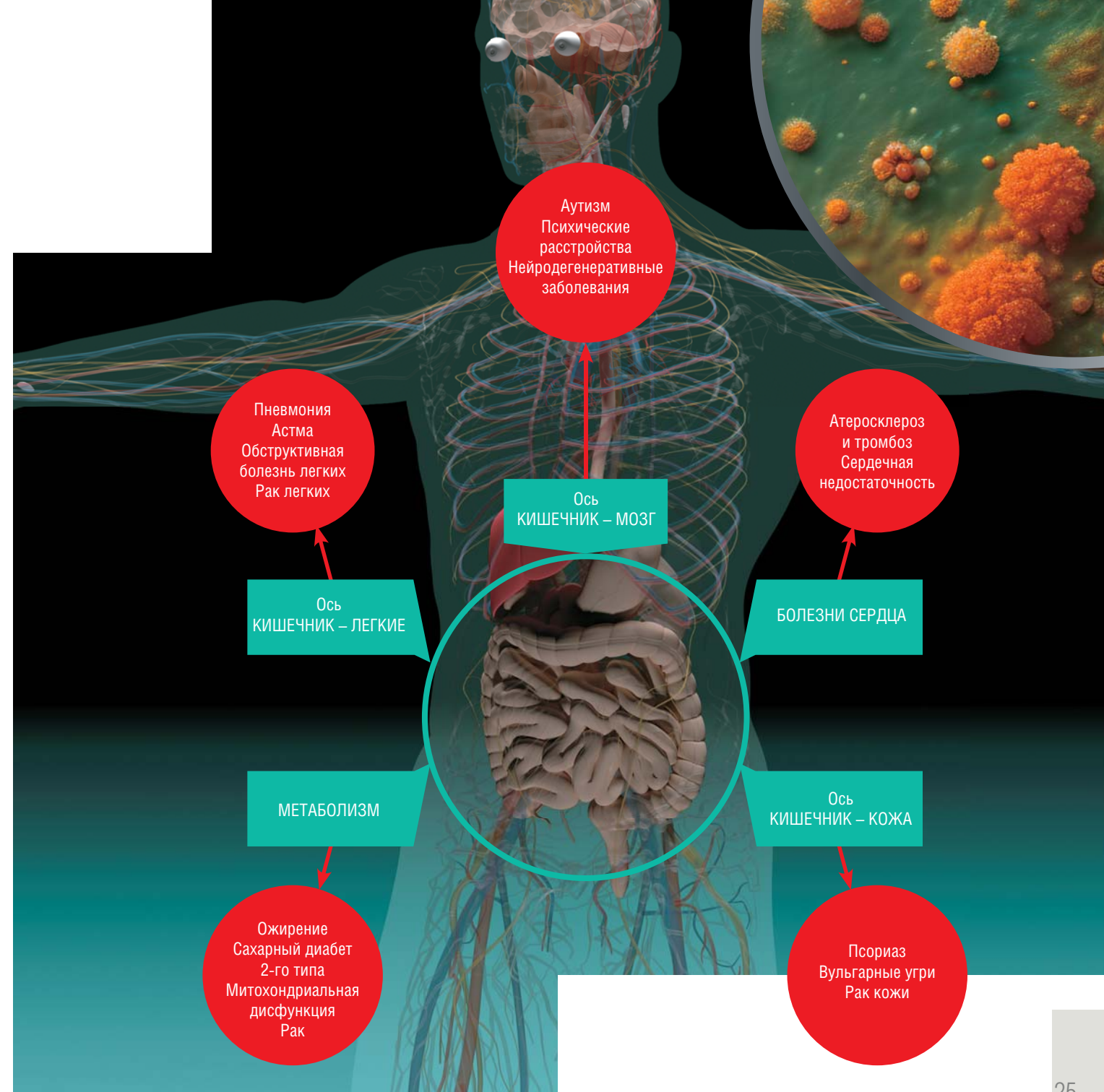
Проекты по исследованию микробиома человека позволили оценить ту роль, которую играют микроорганизмы в поддержании гомеостаза нашего организма. Как оказалось, «в организме человека нет ни одной функции, биохимической, сигнальной или поведенческой реакции, которые бы прямо или опосредовано не были связаны с активностью населяющих его многочисленных микроорганизмов» (Шендеров и др., 2016).

Результаты многочисленных исследований, посвященных влиянию микробиоты (в первую очередь самой многочисленной – кишечной) на течение большинства заболеваний, действительно поражают. Они подтверждают то, что еще в 1904 г. наш великий соотечественник Мечников сформулировал как аксиому: большинство проблем со здоровьем возникает из-за поражения ЖКТ и нарушения баланса кишечной флоры!

Сегодня установлены и изучаются связи между микробиотой и функционированием практически всех частей тела человека. Появились даже специальные термины, обозначающие систему сложных двунаправленных взаимодействий между кишечной микрофлорой и разными органами и отделами организма: *ось кишечник – легкие*, *ось кишечник – печень*, *ось кишечник – сердечно-сосудистая система* и, наконец, как венец – *ось кишечник – мозг*!

Таким образом, микробиота принимает участие в функционировании многих наших органов и систем, так что любое нарушение ее гомеостаза приводит к сбою в их работе и, соответственно, прогрессированию многих сопутствующих заболеваний. К примеру, ключевым фактором в этиологии *псориаза* и *вульгарных угрей* может быть взаимодействие между кишечной микробиотой и кожей.

Дисбаланс микробиоты может провоцировать развитие и таких патологий, механизмы которых еще точно



24 **Каждое новое исследование, касающееся микробиоты человека, с одной стороны, закрывает белые пятна, с другой – расширяет область непознанного. Яркий пример – разнообразие микробного сообщества у индивидуумов. Ведь если минимальные отличия в геноме человека проявляются в столь большом числе внешних различий, то что говорить про микробиом, метагеном которого у населения идентичен не более чем на треть? При этом, несмотря на эту колоссальную разницу в структуре микробиома, он в каждом случае исполняет практически одни и те же функции**

25 Микробиота кишечника способствует правильному функционированию многих органов и систем человека, включая легкие, почки, печень, сердечно-сосудистую систему и даже головной мозг. Поэтому нарушение гомеостаза микробиоты (дисбиоз) в результате любой болезни может приводить не только к ухудшению работы непосредственно пораженных органов, но и к прогрессированию многих сопутствующих заболеваний. *По: (Gebrayel, Nicco, Khodor, 2022)*

не установлены. Примером может служить неоднозначное заболевание – *синдром хронической усталости*, или *миалгический энцефаломиелит*.

Есть предположение, что при этой патологии сформировавшийся кишечный дисбактериоз поддерживает имеющееся хроническое воспаление, в том числе в самом кишечнике, что существенно повышает его проницаемость. Вследствие этого из кишечного тракта в кровь проникают различные «чужеродные» вещества (*антигены*) условно-патогенных микроорганизмов,

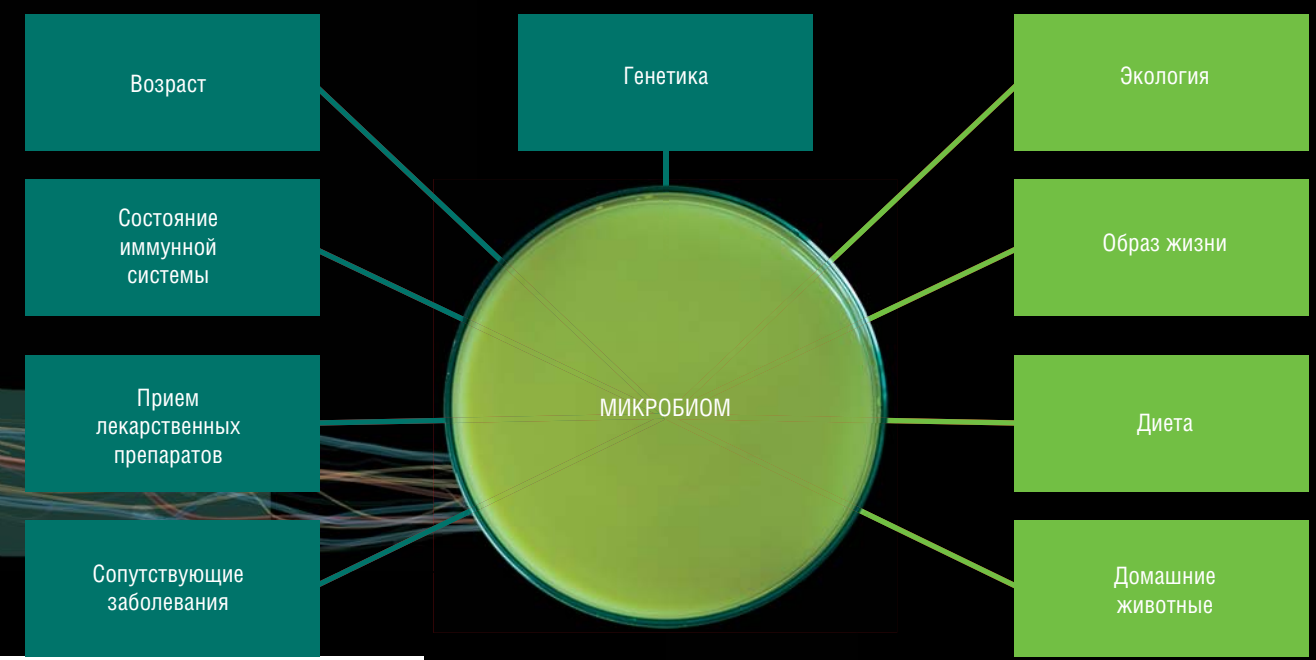
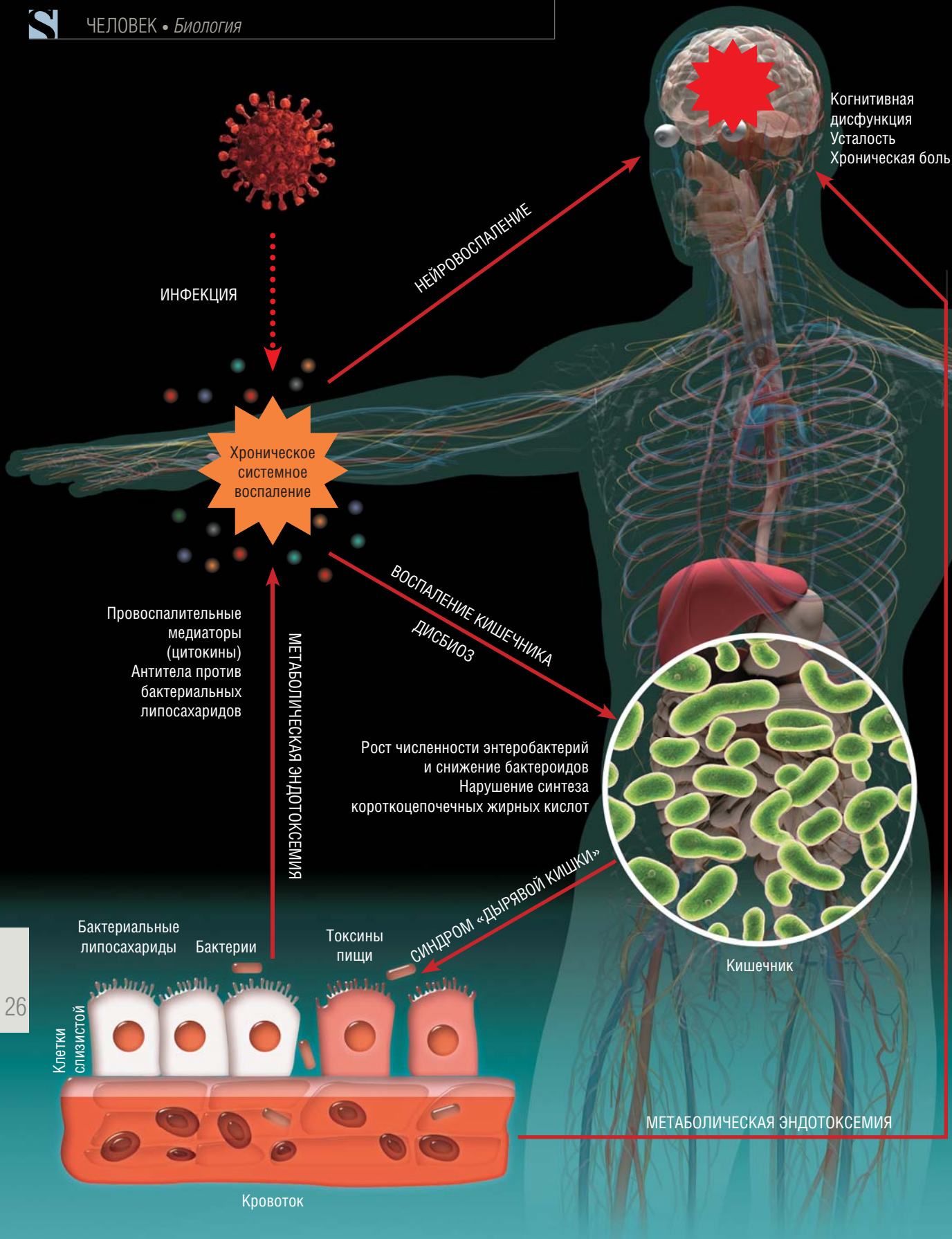


Схема взаимосвязи между когнитивными симптомами, хроническим воспалением и желудочно-кишечными проблемами при миалгическом энцефаломиелите (слева). Болезнь часто начинается после инфекции, служащей триггером системного воспаления, которое, в свою очередь, способствует нейровоспалению и дисбиозу (снижению разнообразия и изменению структуры кишечного микробиома). Несбалансированный состав кишечной микрофлоры наряду с хроническим воспалением приводит к воспалению и повышению проницаемости кишечника. При нарушении кишечного барьера в кровоток могут попадать не только питательные вещества, но и бактерии, бактериальные липосахариды и токсины из пищи. Возникающая метаболическая эндотоксемия (рост уровня циркулирующих эндотоксинов) усиливает выработку провоспалительных молекул, поддерживающих хроническое воспаление, и непосредственно способствует развитию неврологических аномалий. По: (Varesi et al., 2021)

Одним из свойств условно здорового микробиома является его устойчивость. Однако длительное воздействие негативных факторов способно дестабилизировать равновесие в микробном ансамбле и привести к развитию дисбиоза. Такие факторы условно можно объединить в две группы – «внутренние» и «внешние», причем некоторые из них, такие как диета или образ жизни, поддаются коррекции

токсичные метаболиты патогенных микробов и токсины из пищи. В результате формируется так называемая *метаболическая эндотоксемия* – кратное превышение уровня эндотоксинов в крови. Все это провоцирует развитие нейровоспаления, итогом которого могут стать нейродегенеративные заболевания и когнитивные дисфункции.

Для многих других заболеваний механизм подобной связи не расшифрован, однако сама зависимость их течения от состояния кишечного микробиома установлена. Известно, к примеру, что прием некоторых пробиотиков оказывает положительный эффект при ряде заболеваний у беременных: *бессимптомной бактериурии*, связанной с высоким риском инфекций мочеполовых путей, *гестационном диабете*, способном перерасти в сахарный, и *преэклампсии* – угрожающем жизни осложнении беременности, связанном с проблемами в работе сердечно-сосудистой системы и почек.

Та огромная роль, которую играет микробиота кишечника в поддержании физиологических функций организма хозяина, свидетельствует о необходимости разработки стратегий не только коррекции ее нарушений, но и поддержания в нормальном состоянии в обыденной жизни.

Когда равновесие нарушается

Сложная экосистема, которую представляет собой микробиом человека, находится в постоянном динамичном взаимодействии с организмом хозяина и с окружающей средой. Один из важнейших внутренних факторов, влияющих на ее состояние, – возраст человека.

ПЕРЕПИСЬ МИКРОБИОМА

Понимание значимости микробиома в жизни человека стимулировало разработку методов его изучения, которые могут применяться не только для исследовательских, но и для медицинских целей.

Самым первым и до сих пор используемым методом является культуральный, или бактериологический, посев. В основе этого метода – выращивание микроорганизмов на различных селективных (избирательных) питательных средах. При исследовании биологического материала (крови, мочи, кала и пр.) пациента образец помещают на искусственную питательную среду, которая способствует росту и размножению определенного патогена и подавляет рост других. Среда становится селективной при добавлении к ним определенных антибиотиков, изменении кислотности и т.п.

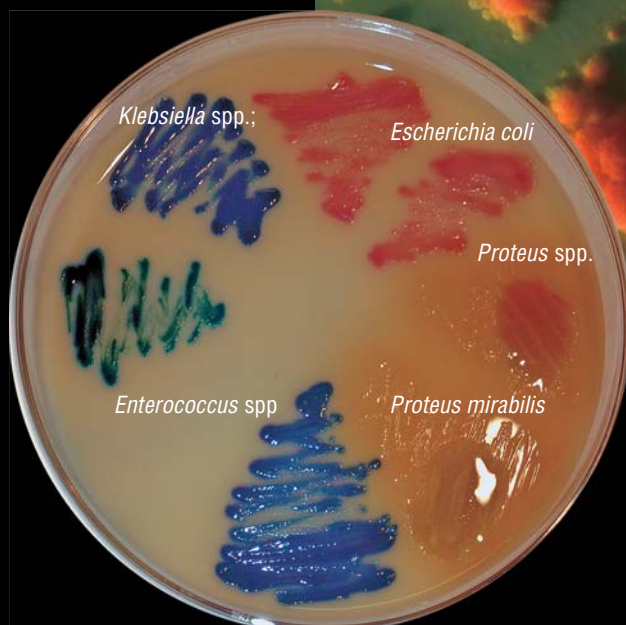
Разработанный более 20 лет назад метод масс-спектрометрии микробных маркеров (метод Осипова) основан на определении компонентов клеточных стенок микроорганизмов (высших жирных кислот, альдегидов, спиртов, стеролов) с помощью газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ХМС). Считается, что у каждого вида микроорганизмов есть маркеры, характерные только для него, и таким методом можно не только подтвердить присутствие этих видов в пробе, но и оценить их количественно.

Колонофлор (энтерофлор для детей) позволяет количественно определить состав микробиоты толстой кишки с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной детекцией результатов в режиме реального времени, что дает возможность одновременно идентифицировать и количественно измерить нуклеиновые кислоты. Так можно оценить одновременно более 24 показателей, включая наличие представителей нормальной и условно-патогенной микрофлоры, возбудителей острых кишечных инфекций и маркеров воспалительных заболеваний, а также общую бактериальную массу (суммарное количество бактерий).

При использовании метода энтерофлор у детей делаются попытки оценить не только качественный состав, но и метаболическую активность представителей нормофлоры, пока только в соответствии с данными литературы.

Самый полный метод исследования – метагеномный анализ – дает возможность идентифицировать кишечную микробиоту не только по видовому составу, но и по функциональному профилю. Поскольку метагеном микробного сообщества насчитывает многие миллионы генов, для его оценки используется высокопроизводительное параллельное секвенирование («расшифровка» ДНК).

В наши дни культуральный метод применяется достаточно редко, обычно для идентификации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (кишечной палочки, золотистого стафилококка и др.), для которых разработаны селективные питательные среды.



В чашке Петри с хромогенным агаром, предназначенным для выявления и идентификации основных возбудителей инфекций мочевыводящих путей, можно увидеть колонии различных потенциальных патогенов.

© CC BY-SA 4.0/Stefan Walkowski

Метод ХМС сегодня достаточно распространен, хотя его достоверность вызывает много вопросов в медицинской среде. Дело в том, что с его помощью зачастую определяются микроорганизмы, которые в том же образце не выявляются никакими другими методами. Возможно, такой ложноположительный результат является следствием изменения метаболизма микроорганизмов в состоянии стресса.

С подобным изменением биохимической активности микробов сталкивался любой биотехнолог, при этом стресс мог быть вызван самыми разными причинами: изменением температурного режима и аэрации, загрязнением посторонней микрофлорой, снижением уровня питательных веществ и т.п. Но ведь дисбиоз – это тоже стресс, и в таком состоянии микроорганизмы могут продуцировать другие метаболиты либо в другом количестве. При этом у ХМС есть свое приложение – с его помощью можно быстро диагностировать патогенный микроорганизм, исследуя кровь пациента.

Наиболее полные данные о количестве микроорганизмов с известными свойствами можно получить с помощью колонофлора (энтерофлора) и метагеномного секвенирования. И практическая медицина достаточно часто пользуется этими методами как для прогностических целей, так и для выбора стратегии лечения заболевания.



В этих чашках Петри находится питательная среда для бактерий с добавкой овечьей крови, которую используют для диагностики инфекций. Справа – колонии бета-гемолитического стрептококка (*Streptococcus pyogenes*), который вырабатывает соединение, разрушающее эритроциты, окружающие каждую колонию. В другой чашке (слева) после посева образца выросли колонии одной из разновидностей стафилококка. Public Domain/ NIH

К примеру, низкая численность бифидобактерий «детских видов» у детей первых месяцев жизни говорит о том, что такому ребенку срочно требуется коррекция микробиома с целью профилактики развития различных заболеваний, от ожирения до атопического дерматита. Низкое микробное разнообразие в зрелом возрасте также свидетельствует о нарушении микробиома, что часто случается после антибактериальной терапии, и требует применения комплекса мер, направленных на его восстановление.

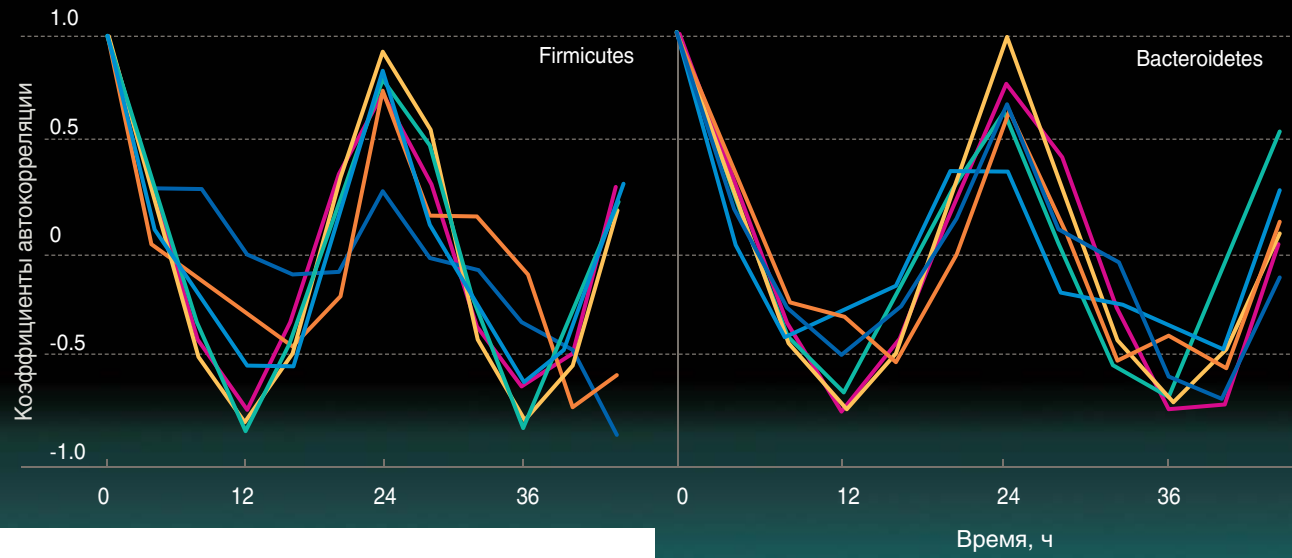
Обнаружение высокой численности условно-патогенных микроорганизмов требует санирования кишечника с последующим восстановлением микробиома. В зрелом возрасте (60+) рост условно-патогенных микроорганизмов и снижение бактериального разнообразия говорит о необходимости пересмотра диеты и включения в рацион питания пробиотиков, чтобы предотвратить развитие «возрастных болезней», в том числе когнитивных нарушений.

Но даже при использовании для диагностики самых достоверных методов не нужно забывать, что полученные результаты относятся к тому конкретному моменту, когда был взят материал для анализа. Микробиом человека динамичен, и уже на следующий день его состав может быть другим

Вопрос о времени первого знакомства ребенка с микроорганизмами – еще в утробе матери или при рождении – до сих пор остается дискуссионным. Более вероятным кажется предположение, что уже с 24-й недели беременности плод знакомится если не с самими микроорганизмами, которые могут находиться в неактивном состоянии в материнских дендритных клетках, то как минимум с присутствующими отдельным видам антигенами. При этом микробы, с которыми впервые встретится плод, как говорилось выше, с большой вероятностью являются нормальной микрофлорой не только будущей матери, но и будущего отца.

Помимо материнской микрофлоры, на микробиоту новорожденного будет влиять характер родов (естественные или с помощью кесарева сечения), тип вскармливания, прием лекарственных препаратов и окружающая среда. Формируясь с учетом всех этих факторов, микробиота приобретет свою оригинальную равновесную «взрослую» композицию уже к трех- или четырехлетнему возрасту ребенка. После этого ее гораздо труднее менять и восстанавливать.

В последующие годы жизни человека его микробное сообщество может меняться в результате действия самых разных факторов. Среди лекарственных средств наиболее разрушительное влияние на нее оказывает



сахароснижающий препарат *метформин*, затем идут *ингибиторы протонной помпы*, блокирующие секрецию соляной кислоты в желудке, и лишь на третьем месте – антибактериальные препараты (*антибиотики*). В любом случае при ежедневном приеме более шести лекарственных препаратов микробиота может так сильно деградировать, что это потребует коррекции.

Степень изменения микробного сообщества зависит от длительности действия повреждающего фактора. К примеру, кратковременные перемены в питании приводят к краткосрочным изменениям. Так, если при белковой диете обычно преобладают микробы рода *Bacteroides*, то при переходе на вегетарианство начинают доминировать представители рода *Prevotella*. Однако по возвращению к привычному рациону микробиота достаточно быстро приходит в свое обычное состояние.

Исследования связи диеты и микробиома показали, что такие процессы, как *глобализация* и *вестернизация* (заимствование западных, т.е. европейских, технологий и образа жизни, включая пищевые предпочтения), привели к серьезным изменениям микробиоты значительной части человечества. Из-за снижения в рационе количества пищевых волокон, увеличения уровня жиров и углеводов, а также использования консервантов общее разнообразие кишечной микрофлоры у людей, придерживающихся «западных» диет, значительно уменьшилось.

Соответственно, произошли и специфические изменения в структуре микробного сообщества. В кишечнике современных людей численность одних микроорганизмов увеличилась, а других – уменьшилась. Снижается и численность видов бактерий, связанных с синтезом противовоспалительных метаболитов. Последствия таких изменений еще изучаются, но уже сейчас понятно, что они могут быть довольно серьезными и в будущем

Исследования циркадных ритмов микробиоты в различных органах человека показали, что они зависят от многих факторов, среди которых – суточная смена дня и ночи. *Вверху* – суточные колебания состава микробиома слюны (отдельно для представителей разных типов бактерий – Firmicutes и Bacteroidetes) у шести человек (*показаны разным цветом*). У всех у них хорошо заметен четкий 24-часовой ритм. *По: (Takayasu et al., 2017)*

нам придется искать возможность восстановления количества таких важных для нас микроорганизмов.

Здоровый микробиом – это...

Разработать критерии здоровой микробиоты мешает ее высокая индивидуальная изменчивость, присущая как здоровому человеку, так и людям с различными патологиями.

Свой вклад в функционирование микробиома у конкретного индивидуума вносит регулярная смена дня и ночи, под которую издавна подстраивается жизнь на нашей планете. У подавляющего большинства живых организмов, от самых простых до самых сложных, имеются так называемые *циркадные*, или *суточные*, *ритмы*, и микроорганизмы – не исключение. При этом ритм активности микробиоты определяется не только астрономическим временем – он также зависит от суточного ритма человека: времени сна, приема пищи и даже физической активности! И этот циркадный ритм выражается не только в изменении численности отдельных микроорганизмов, но и в метаболической активности микробного сообщества.

Важно и то, что изменение циркадных ритмов микробиоты, происходящее под влиянием внешних факторов и поведения хозяина, способно воздействовать на функционирование различных органов и систем человека. К примеру: лечение антибиотиками или нарушение пищевого режима приводит к многостороннему нарушению суточного ритма микробиоты, что, в свою очередь, вызывает временную десинхронизацию циркадных функций печени.

Но нас в данном случае интересует ответ на вопрос: как тогда получить адекватные данные по состоянию микробиоты в процессе ее коррекции? Для этого нужно соблюдать как минимум следующие условия: в течение четырех дней перед сбором материала соблюдать ритм сна и бодрствования, принимать пищу в то же время и такого же объема и состава, как и перед предыдущим анализом.

Тем, кто часто ездит и летает на большие расстояния, стоит позаботиться о своих симбиотических сожителях особенно внимательно. Микробиота так же страдает от сбоя суточных ритмов при смене часовых поясов, как и ее хозяин, и может отплатить ему набором веса и развитием сахарного диабета 2-го типа.

Как поддержать своих микробов

Сегодня имеется несколько стратегий поддержания микробиома в здоровом состоянии. Их можно разделить на две группы: терапевтические манипуляции с использованием донорской фекальной микробиоты и коррекция диеты с включением в нее специальных продуктов.



Clostridioides difficile – широко распространенная бактерия, встречающаяся как в окружающей среде, так и в кишечнике здоровых людей. В ряде случаев (при приеме антибиотиков, в пожилом возрасте и т. п.) эта бактерия может вызывать тяжелое заболевание прямой кишки – псевдомембранозный колит.

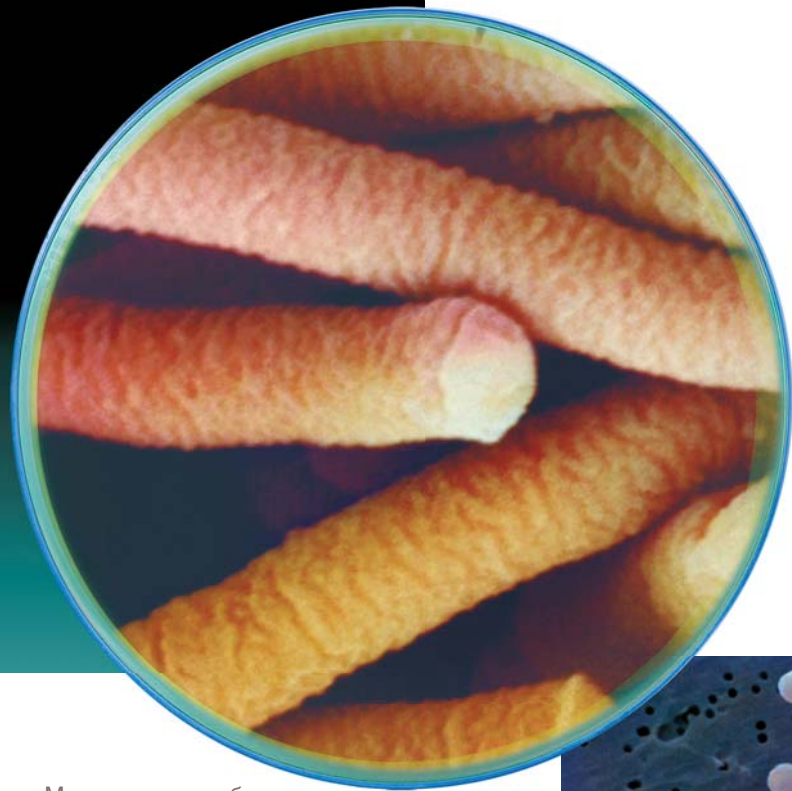
Слева – медицинская иллюстрация. *Public Domain. CDC/ Jennifer Oosthuizen.*

Справа – сканирующая электронная микроскопия. *Public Domain. CDC/ Lois S. Wiggs*

Среди всех лекарственных средств, повреждающих кишечную микрофлору, антибиотики стоят только на третьем месте. Однако нарушение микробиоты в результате их использования может привести к формированию *антибиотико-ассоциированной диареи*, которая чаще всего вызывается лекарственно-устойчивыми штаммами бактерий *Clostridioides difficile*.

Лечить подобное заболевание достаточно сложно, и в последние годы для этого прибегают к методу *фекальной трансплантации*, который дает хорошие результаты. Однако намного проще предотвратить болезнь – для этой цели лучше всего подходят жидкие пробиотики, в составе которых присутствуют и живые микроорганизмы, и их метаболиты.

Важно помнить: использовать пробиотики следует на фоне приема антибиотиков! И это относится к любым препаратам: антибактериальным и антимикотикам, а также к противоопухолевым антибиотикам – химиотерапевтическим противоопухолевым препаратам, которые являются продуктами различных почвенных грибов или их синтетическими производными



Лактобациллы (*Lactobacillus*) – одна из важнейших групп молочнокислых бактерий, превращающих лактозу и другие углеводы в молочную кислоту, создавая среду, неблагоприятную для многих патогенных микробов. Составляют значительную часть микрофлоры кишечника и основную микрофлору влагалища

Lactobacillus acidophilus используется для изготовления ацидофилина и других кисломолочных напитков, а также пробиотиков (слева).
© CC BY-SA 3.0/ Mogana Das Murtey and Patchamuthu Ramasamy

Молочнокислая бактерия *Lactobacillus paracasei* (справа), способная выживать при высокой кислотности среды, является частью нормальной кишечной микрофлоры, проявляет свойства пробиотика и используется в терапии язвенного колита, дивертикулярной болезни кишечника и синдрома раздраженного кишечника. © CC BY-SA 3.0 de/ Dr. Horst Neve, Max Rubner-Institut



Что касается метода *фекальной трансплантации*, то уже более 1,5 тыс. лет назад известный китайский врач-фармаколог Ге Хонг применял фекалии для лечения отравлений и диареи. А немецкие солдаты в Первую мировую войну использовали экскременты верблюдов для исцеления от дизентерии.

Сегодня фекальная трансплантация перешла в ряд медицинских процедур, однако из-за недостатка информации о ее безопасности обычно применяется в критических ситуациях, когда другие методы оказались неэффективны. В частности, такую терапию используют при опасной антибиотико-ассоциированной диарее, вызванной *клостридиями* (*Clostridium difficile*). Сейчас изучается эффективность этого метода при воспалительных заболеваниях кишечника.

Что касается продуктов для профилактики нарушений и коррекции микробиома, то их принято делить на пять групп. Первая – *пробиотики*: эти вещества чаще всего не усваиваются человеком, однако служат хорошим субстратом для роста представителей нормальной

микрофлоры. Наиболее распространенные пробиотики – это растворимые и нерастворимые пищевые волокна, *фрукто-* и *галактоолигосахара*, *инулин* и *лактозула*. Все эти соединения направлены на коррекцию типичной «западной диеты» и позволяют частично «сдвинуть» ее в сторону адекватного питания.

В состав *пробиотиков* входят живые микроорганизмы, при регулярном приеме в адекватном количестве оказывающие благоприятное воздействие на организм человека. Здесь важный акцент – регулярно и в достаточном количестве! Стоит добавить, что такие микроорганизмы должны принадлежать к штаммам, положительное влияние которых на гомеостаз человека уже доказано, ведь известно, что не только виды, но и отдельные штаммы микроорганизмов различаются по активности синтеза метаболитов.

Синбиотики включают как пре-, так и пробиотики. Чтобы быть эффективными, такие добавки должны содержать полноценные терапевтические дозы всех компонентов. К примеру, физиологическая доза



ЗДОРОВЫЙ МИКРОБИОМ ОТ «БИО-ВЕСТЫ»

В 1993 г. в Новосибирске выпускники Новосибирского государственного университета и микробиологи из Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического института разработали технологию производства жидких пробиотиков со сроком хранения более 2 месяцев. С тех пор здесь уже много лет выпускаются кисломолочный функциональный напиток «Бифилин-М» и БАД «Биовестин», в которых в качестве единственной пробиотической культуры используется штамм бифидобактерий *Bifidobacterium longum* MC-42.

Исследования эффективности пробиотиков серии «Биовестин», которые проводились в медицинских вузах и исследовательских институтах многих городов РФ, показали, что их включение в рацион питания больных приводило к существенному улучшению результатов основного лечения самых разных болезней. Среди последних – не только колиты и другие нарушения работы кишечника, но и вирусные заболевания, воспалительные заболевания мочеполовой системы, туберкулез, хроническая обструктивная болезнь легких и др.; при онкологических заболеваниях пробиотики снижают риски осложнений основной терапии и повышают качество жизни.

Производство продуктов с живыми пребиотическими культурами на новосибирском предприятии «Био-Веста». Фото из архива автора

Что касается включения «Биовестина» в диету с профилактической целью у условно-здоровых людей, то при исследовании на спортсменах олимпийской сборной и ветеранах спорта было установлено его благотворное влияние на выносливость и физическую работоспособность, а также на скорость восстановления после тренировок. У дошкольников и учащихся начальной школы прием «Биовестина» позволил понизить заболеваемость ОРВИ; у детей снизился уровень тревожности и улучшилась память. Сейчас в линейку оздоровительной продукции компании «Био-Веста» также входят жидкий пробиотик «Биовестин-Лакто», который помимо бифидобактерий содержит лактобактерии штамма *L. plantarum* 8PA3, и «Биовестин-А», предназначенный для ежедневного потребления. Еще один терапевтический продукт, «Тонус», был разработан для детей старше 3 лет; для его приготовления молоко заквашивается пропионовокислыми и ацидофильными бактериями, а также молочнокислым стрептококком

Колонии бифидобактерий *Bifidobacterium longum* штамма МС-42 – основной пробиотической культуры, которая используется на предприятии «Био-Веста» для приготовления лечебных и функциональных продуктов (справа). Этот штамм отличается от других родственных штаммов высоким метаболизмом и скоростью роста.
 Фото из архива автора

На с. 35 – *Bifidobacterium eriksonii* (сегодня – *Bifidobacterium dentium*). Редкое исключение среди бифидобактерий: известен случай, когда эта бактерия попала в кровоток, став причиной тяжелой инфекции. *Public domain / CDC/ Dr. Lucille K. Georg*



Бифидобактерии – это поистине удивительные микроорганизмы: они не только борются с потенциально вредными микробами, но и очень «дружелюбны» к представителям нормальной микрофлоры, образуя ассоциации с другими видами микросимбионтов. Иными словами, они являются «дирижерами» неповторимого ансамбля микробиоты человеческого тела

бифидобактерий составляет $5 \cdot 10^8$ КОЕ/мл, а суточное количество инулина – 4–12 г в зависимости от индивидуальных потребностей и переносимости.

С *метабиотиками* каждый из нас хорошо знаком – к ним, к примеру, относятся квашеная капуста, огуречный рассол, моченые яблоки и другие сброженные продукты питания. Такая пища издавна входила в рацион человека. Микроорганизмы, которые служат закваской для приготовления ферментированных продуктов, не только меняют их усвояемость, повышая питательную ценность, но и выделяют метаболиты, которые положительно влияют на состояние кишечника и его микрофлоры.

Так, дрожжи и лактобактерии разрушают в хлебе растительный белок, помогая его перевариванию, и выделяют кислоты и углекислый газ. Еще пример – кисломолочные продукты. Известно, что многие люди, не способные переносить молоко, могут без последствий потреблять подобную пищу, где белок *казеин* разрушен, а молочный сахар *лактоза* «съеден» закваской.

Современные метабиотики – это продукты и препараты с высокой эффективностью, так как для их приготовления используются хорошо изученные полезные микроорганизмы. Наиболее известные из них – «Хилак форте» и «Актофлор-С».

Новое направление в создании препаратов для коррекции микробиома представляют *фармакобиотики* и *таргетные пробиотики*. Первые – это, по сути, метабиотики, куда добавлены сигнальные молекулы с определенной (известной) химической структурой. Таргетные пробиотики обладают конкретной терапевтической активностью (к примеру, онколитической) – такие микроорганизмы можно получить с помощью технологий геномного редактирования. Интерес к подобным продуктам велик, но пока они находятся на стадии разработки.

Сегодня самые распространенные средства коррекции микробиоты – пробиотики, их ассортимент поражает воображение. Наиболее часто для их производства используют бифидо-, лакто- и пропионовокислые бактерии. Продуктом бактериальной ферментации сложных углеводов этими микробами являются *короткоцепочечные жирные кислоты*, способствующие поддержанию здорового состояния кишечника, включая его моторику.

Эффективность пробиотиков сильно варьирует и зависит от активности штаммов и формы выпуска. Так, в сухих формах микроорганизмам требуется существенно большее время для активации в кишечнике. Жидкие формы, которые, по сути, представляют собой комплекс из мета- и пробиотиков, более действенны.

Микробы, которые избрали человека местом своего обитания и которые в течение тысячелетий формировали сообщество, обеспечивающее им мирное и комфортное существование, совсем не заинтересованы в гибели своего пристанища. Они делают все для того, чтобы их «планета» продолжала существовать, неустанно работают, чтобы человеческий организм оставался в добром здравии.

И теперь пришел наш черед позаботиться о этих незаметных и безгласных, но таких полезных сожителях. Правила, которым желательно следовать, просты.

Составляя обеденное меню или просто выбирая блюдо в столовой и ресторане, помните, что вашим микробам нужны пищевые волокна, которые есть во фруктах и овощах, цельнозерновом хлебе и крупах. Им нравится ферментированная пища, но они очень не любят продукты с консервантами и другими химическими добавками, подавляющими их рост и развитие.

Что касается использования в рационе пробиотиков, то обычного человека в этом случае интересуют три вещи: когда, какие и как долго? Ответ на первый прост – сегодня и всегда. Почему? Все дело в нашем рационе – посмотрите, сколько в нем продуктов с длительным сроком хранения, и подумайте, чем он обусловлен у быстропортящейся продукции. Когда-то человечество привыкло чистить зубы, принимать витамины – сегодня пришло время на регулярной основе вводить в свой рацион питания пробиотики.

Выбор пробиотика, если речь идет не о больном со специфическим заболеванием, также прост: лучше всего использовать монопробиотики, в состав которых входят бифидобактерии. Эти микроорганизмы всегда в большом количестве присутствуют в нормальном

человеческом микробиоме. Именно они преобладают в микробиоте маленьких детей, а у пожилых людей их численность увеличивается при здоровом старении. Некоторые специалисты рассматривают снижение количества бифидобактерий в любом возрасте как признак и причину хронического воспаления.

При этом лакто- и пропионовокислые бактерии, стрептококки и уксуснокислые микроорганизмы мы достаточно легко можем получить из обычных продуктов питания: ряженки, кефира, квашеной капусты и т.п. А вот бифидобактерии – редкость. Они чувствительны к уровню кислотности, медленно растут и при совместном сквашивании с молочнокислыми микроорганизмами просто не успевают вырасти.

Задача пробиотиков – восстановить и активировать собственный микробиом человека, а не заменить там своих сородичей. И на это нужно время, тем более что параллельно с восстановлением микрофлоры происходит модуляция иммунной и даже гормональной систем.

На основе тридцатилетнего опыта работы с пробиотиками мы считаем, что в современных реалиях «разгула» антибактериальной агрессии в сельском хозяйстве и перерабатывающей промышленности оптимальным режимом приема пробиотиков будут регулярные недельные курсы ежемесячно. В случае же необходимости – при болезни, приеме лекарств и т.п. – ежедневно в течение 2 месяцев.

Берегите свой микробиом, и он отплатит вам сторицей!

Литература

Власов В.В., Морозов В.В., Власова К.А. Как управлять микробами, когда они управляют нами. *Фекотрансплантация как способ терапии // НАУКА из первых рук. 2022. № 1/2 (94). С. 28–44.*

Говорун В.М. Мы и наши микробы // *НАУКА из первых рук. 2020. № 2 (87). С. 22–35.*

Мечников И.И. *Этюды оптимизма. ОМКО, 1907.*

Кайбышева В.О., Жарова М.Е., Филипендикова К.Ю. и др. Микробиом человека: возрастные изменения и функции // *Доказательная гастроэнтерология. 2020. Т. 9 (2). С. 42–55.*

Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Филометаболическое ядро микробиоты человека // *Алльманах клинической медицины. 2015. Т. 40. С. 12–34.*

Gill S.R., Pop M., DeBoy R.T. et al. *Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome // Science. 2006. V. 312 (5778). P. 1355–1359.*

Turnbaugh P., Ley R., Hamady M. et al. *The human microbiome project // Nature. 2007. V. 449. P. 804–810.*