

Перспективы применения метабиотиков в комплексной терапии заболеваний кишечника

А.С. Трухманов[✉], Д.Е. Румянцева

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[✉]troukh@mail.ru

Аннотация

Цель. Представить современные данные о роли микробиоты в развитии заболеваний кишечника, рассмотреть методы ее поддержания и коррекции. **Основные положения.** Микробиота человека играет важную роль в поддержании гомеостаза и развитии заболеваний, принимая участие в воспалительных сигнальных путях, метаболических процессах, пищеварении, регуляции клеточного и гуморального иммунного ответа, моторики желудочно-кишечного тракта. Результаты проведенных исследований демонстрируют изменение микробиоты у пациентов с патологией кишечника. В этом свете актуальной представляется коррекция микробиоты с помощью метабиотиков в целях повышения эффективности терапии у больных с синдромом раздраженного кишечника, воспалительными заболеваниями кишечника, острыми кишечными инфекциями.

Заключение. Включение метабиотиков в состав комплексной терапии заболеваний кишечника повышает ее эффективность. Требуется дальнейшее изучение возможностей коррекции и/или поддержания нормального состава микробиоты с помощью метабиотиков, их воздействия на патогенетические звенья синдрома раздраженного кишечника, воспалительных заболеваний кишечника.

Ключевые слова: микробиота, метабиотики, синдром раздраженной кишки, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит.

Для цитирования: Трухманов А.С., Румянцева Д.Е. Перспективы применения метабиотиков в комплексной терапии заболеваний кишечника. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 51–56. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200282

Review

Perspective for the use of metabiotics in the complex therapy of intestinal diseases

Aleksandr S. Trukhmanov[✉], Diana E. Rumyantseva

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[✉]troukh@mail.ru

Abstract

Aim. To present modern data on the role of microbiota in the development of intestinal diseases, to consider methods for its maintenance and correction.

Key points. The human microbiota plays an important role in maintaining homeostasis and the development of diseases, taking part in inflammatory signaling pathways, metabolic processes, digestion, regulation of the cellular and humoral immune response and gastrointestinal motility. The results of these studies demonstrate changes in the microbiota in patients with intestinal pathology. In this light, it seems relevant to correct the microbiota using metabiotics in order to increase the effectiveness of therapy in patients with irritable bowel syndrome, inflammatory bowel diseases, and acute intestinal infections.

Conclusion. The inclusion of metabiotics in the complex therapy of intestinal diseases increases its effectiveness. Further study of the possibilities of correcting and/or maintaining the normal composition of microbiota using metabiotics as well as their effect on the pathogenetic links of irritable bowel syndrome, inflammatory bowel diseases is required.

Key words: microbiota, metabiotics, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis.

For citation: Trukhmanov A.S., Rumyantseva D.E. Perspective for the use of metabiotics in the complex therapy of intestinal diseases. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 51–56. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200282

Актуальность

Организм человека содержит триллионы прокариотических и эукариотических клеток [1]. Появление метода секвенирования 16S рибосомальной РНК (рРНК) значительно расширило возможности идентификации бактерий и позволило не только определять видовое разнообразие в исходном образце, но и оценивать их количественное соотношение [2, 3]. По данным метагеномных исследований, в теле человека количество обнаруженных микроорганизмов составляет 5–8% массы тела. Наивысшей плотности популяции микробных клеток достигают в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), где они вместе образуют сложное сообщество, называемое кишечной микробиотой. Микробиота может рассматриваться как отдельный орган, принимающий участие в поддержании здоровья человека, переваривании пищи (расщеплении ранее непереваренных компонентов пищи), обмене жиров, жирных кислот, желчных кислот, усвоении кальция, синтезе витаминов, метаболизме лекарственных препаратов, детоксикации вредных соединений, регуляции двигательной функции ЖКТ, клеточном и гуморальном иммунитете.

В настоящее время накоплено много данных, которые демонстрируют патогенетическое влияние нарушений нормального состава микробиоты при разных заболеваниях.

Учитывая огромное многообразие и численность микроорганизмов, населяющих ЖКТ человека, их роль и вклад в развитие заболеваний кишечника, большой интерес представляют способы коррекции и поддержания нормального соотношения микроорганизмов.

Функции микробиоты в организме человека в норме и при патологии

Уже в раннем детском возрасте определяются признаки взаимодействия между кишечником и микробиотой, когда в стерильный после рождения ЖКТ ребенка постепенно начинают поступать бактерии [4]. На протяжении всей жизни человека на состав микробиоты оказывают влияние множество факторов. Микробиота новорожденного зависит от способа родоразрешения. При естественных родах основным представителем являются *Lactobacillus* spp., а при кесаревом сечении – *Staphylococcus*, *Streptococcus* или *Propionibacteria* [5–7]. В дальнейшем такие факторы, как характер вскармливания (грудное молоко или молочная смесь), введение прикорма, генетика младенца, использование антибактериальных препаратов и воздействие окружающей среды, дополнительно формируют микробиоту в раннем детском возрасте [8]. Затем по мере расширения рациона питания микробиота ребенка к трем годам становится схожей с микробиотой взрослых [9].

В нормальных условиях ЖКТ обеспечивает устойчивую среду обитания для микробиоты, которая поддерживает ее структурную и функциональную целостность. Нарушение становления нормального состава микробиоты в раннем детском возрасте способно привести к разным заболеваниям. Например, в исследовании, проведенном S. Shaw и соавт., было высказано предположение, что лечение антибиотиками в раннем детском возрасте значительно увеличивает риск развития воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) в зрелом возрасте [10]. Исследования на животных продемонстрировали, что в созревании энтеральной нервной системы (ЭНС), а также центральной нервной системы (ЦНС) важную роль играет колонизация ЖКТ микроорганизмами [11].

Взаимодействие микробиоты и организма хозяина происходит на всем протяжении ЖКТ. Нормальная моторика обеспечивает относительное постоянство микрофлоры, которая, в свою очередь, воздействует на нейроэндокринную функцию слизистой оболочки с помощью нейромедиаторов (оксида азота, субстанции P) и конечных продуктов ферментации бактерий (короткоцепочечных жирных кислот – КЦЖК, деконъюгированных солей желчных кислот) и способствует поддержанию сенсорных и моторных функций. Кроме того, микробиота регулирует созревание и функционирование иммунной системы [12–14]. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что кишечная микробиота регулирует развитие, функцию мозга и поведение [15–18]. Микробиота участвует в развитии и функционировании астроцитов и микроглии, которые обеспечивают нейрофизиологические процессы, такие как развитие нервной системы, иммунную активацию ЦНС, нейротрансмиссию и целостность гематоэнцефалического барьера [15].

Микробиота принимает важное участие в двусторонней коммуникации, названной ось «микробиота–кишечник–мозг» (the brain–gut–microbiota axis) [19]. Эта ось представляет двунаправленную связь между кишечником, микробиотой и нервной системой и объединяет в себя ЦНС, включающую в себя симпатические и парасимпатические ветви вегетативной нервной системы, ЭНС и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. Объединение влияний нервной и гормональной систем позволяет мозгу регулировать деятельность функциональных эффекторных клеток кишечника, таких как иммунные клетки, эпителиальные клетки, кишечные нейроны, клетки гладких мышц, интерстициальные клетки Кахала и энтерохромаффинные клетки. С другой стороны, на эти же клетки способна оказывать влияние микробиота кишечника [20], которая вносит вклад во взаимную коммуникацию «кишечник–мозг» [21].

Изменения микробиоты могут вызвать нарушения в моторной функции кишечника и его чувствительности. Кроме того, возможно, они ведут к дальнейшему поддержанию моторных дисфункций, висцеральной гиперчувствительности и играют роль в регуляции висцеральной боли [22]. Точные механизмы такого действия микробиоты в настоящее время активно изучаются.

Говоря о широком разнообразии микроорганизмов, населяющих кишечник, следует помнить, что микробиота в просвете кишки (просветная) и на поверхности ее слизистой оболочки (пристеночная) отличается. Пристеночная микробиота с помощью лектинов фиксирована на наружной мембране эпителиоцитов и защищена экзополисахаридно-муциновой пленкой, благодаря чему обладает большим постоянством [23]. Несмотря на то, что микробный профиль каждого человека различен, 3/4 микробиоты представлены двумя основными типами бактерий – *Firmicutes* и *Bacteroides* [24]. Бактерии вызывают повышенную пролиферацию эпителиальных клеток, усиливают целостность эпителии кишечника через транслокацию белков плотных контактов и, таким образом, способны участвовать в поддержании барьерной функции кишки. Кишка обладает

защитными механизмами против микроорганизмов, их антигенов и токсинов. К этим механизмам относятся улучшение барьерной функции, моторики, стимуляция иммунной системы, а также поддержание нормальной реакции на бактерии, живущие в кишке, и питательные вещества (через иммунную модуляцию и иммунную толерантность).

G. Barbara и соавт. в 2005 г. [11] описали 3 механизма, с помощью которых микробиота может влиять на моторную функцию кишечника. Первый механизм реализуется посредством высвобождения бактериальных веществ и/или конечных продуктов бактериальной ферментации просветной микробиоты; второй – через кишечные нейроэндокринные факторы, на которые значительное влияние оказывает пристеночная микробиота; третий – осуществляется опосредованно через эффекты медиаторов, освобождающихся при иммунной реакции кишечника.

Бактериальными веществами, влияющими на моторику, являются ферменты, участвующие в переносе и синтезе γ -аминомасляной кислоты, везикуло-ассоциированный белок-33 [25], участвующий в выпуске нейромедиатора, кишечный γ -актин и богатый цистеином белок-2, которые являются специфическими мышечными белками [26, 27], также хемотаксические пептиды бактериальных производных, например формил-метионил-лейцил-фенилаланин, стимулирующий ЭНС и первичные афферентные нервы [27].

Кроме того, влияние на моторику кишечника, прежде всего на подвздошную [28] и ободочную [29] кишку, могут оказывать конечные продукты ферментации углеводов и гликопротеинов бактериями кишечника – КЦЖК, такие как пропионат, бутират, ацетат. Генерация мощных двигательных реакций КЦЖК была продемонстрирована не только на животных, но и на человеке. КЦЖК способны стимулировать симпатическую нервную систему, высвобождение серотонина в слизистой оболочке, а также оказывать влияние на память и обучение [30].

В кишечнике влияние микробиоты реализуется путем воздействия бактериальных компонентов на различные «рецепторы распознавания образов» (pattern recognition receptors) [31, 32]. В настоящее время известно три семейства сигнальных рецепторов, распознающих патогенные структуры и индуцирующих врожденный иммунный ответ. К ним относятся толл-подобные рецепторы (TLRs), I-подобные рецепторы, которые индуцируются ретиноевой кислотой, и Nod-подобные рецепторы.

TLRs экспрессируются на поверхности клеточной мембраны, в цитоплазме, на эндоплазматическом ретикулуле, эндосомах и лизосомах [33]. Известно, что помимо TLR4, распознающего ЛПС, в кишечнике обнаруживаются и другие TLRs. TLR2/TLR6 распознает липопептиды (например, липотейхоевую кислоту); TLR3 – вирусную двухцепочечную РНК; TLR5 – флагеллин; TLR9 – CpG ДНК [34, 35]. Отсутствие сигналов от TLR4 замедляет моторику органов ЖКТ и задерживает транзит по кишечнику.

Nod-подобные цитоплазматические рецепторы контактируют с мурамил-дипептидом (мономер пептидогликана клеточной стенки бактерий), способным вызывать индукцию как гуморального, так и клеточного иммунного ответа [36]. В результате активация Nod-подобных рецепторов образуются инфламмосомы – особые белковые комплексы в макрофагах и нейтрофилах, которые приводят к запуску реакций врожденного иммунитета.

Микроорганизмы, ассоциированные с заболеваниями кишечника

В настоящее время продемонстрировано изменение микробиоты кишечника при разных заболеваниях, таких как синдром раздраженного кишечника (СРК), дивертикулярная болезнь, ВЗК, хронический запор, синдром избыточного бактериального роста, антибиотикоассоциированная диарея.

Исследование L. Zhu и соавт. с использованием метода секвенирования гена 16S рРНК продемонстрировало существенные различия микробиоты у лиц с запорами и без [37]. У пациентов с запорами наблюдалось уменьшение бактерий рода *Bacteroidetes* (семейство *Bacteroidaceae*, порядок *Bacteroidales*, класс *Bacteroidia*, тип *Bacteroidetes*, царство *Bacteria*) и *Prevotella* (семейство *Prevotellaceae*, порядок *Bacteroidales*, класс *Bacteroidia*, тип *Bacteroidetes*, царство *Bacteria*), увеличение представителей нескольких родов и семейств типа *Firmicutes*. Самыми частыми представителями рода *Prevotella* были *P. disiens*, *P. copri*, и *P. corporis*, которые посредством выделения бактериальных метаболитов, прежде всего бутирата, способствует усилению запора у пациентов. Действие бутирата реализуется посредством ингибирования секреции муцина бокаловидными клетками, уменьшения объема каловых масс за счет усиленной абсорбции воды и электролитов в кишке, а также ингибирования сокращения гладкой мускулатуры толстой кишки и замедления транзита по ободочной кишке.

Микробиота принимает участие в развитии ВЗК. Согласно современным представлениям в патогенезе ВЗК помимо генетических и иммунных факторов важную роль играет нарушение барьерной функции кишечника, которое способствует бактериальной транслокации микроорганизмов и их метаболитов из просвета кишечника в кровеносную и лимфатическую систему, что в дальнейшем приводит к формированию воспалительного ответа и нарушению регуляции иммунного ответа [38].

У пациентов с ВЗК было обнаружено увеличение относительного количества бактерий, относящихся к *Proteobacteria*, *Fusobacterium* и *Ruminococcus gnavus*, в сочетании с уменьшением таких, как *Lachnospiraceae*, *Bifidobacterium*, *Roseburia* и *Sutterella* [39].

В другом исследовании было продемонстрировано снижение количества микроорганизмов видов *Faecalibacterium prausnitzii*, *Blautia faecis*, *Roseburia inulinivorans*, *Ruminococcus torques* и *Clostridium lavalense* у пациентов с болезнью Крона. Кроме того, была выявлена прямая корреляция между количеством бактерий вида *F. prausnitzii* и риском возникновения рецидивов болезни Крона после оперативного лечения [40].

СРК является гетерогенным функциональным расстройством с многофакторным патогенезом, распространенность которого достигает 10–15% [41]. В патофизиологии СРК важную роль играют нарушение взаимодействия в нейроэндокринной системе по оси «головной мозг–кишечник», нарушение

двигательной активности, повышение проницаемости кишечной стенки, развитие висцеральной гиперчувствительности и воспаления «низкой степени активности» [42–44]. Изменение состава кишечной микробиоты оказывает влияние на данные патофизиологические механизмы, а постоянство микробного состава является необходимым условием адекватного функционирования оси «мозг–кишка–микробиота».

Важную роль микробиоты в патогенезе СРК подтверждают данные, демонстрирующие повышенный риск возникновения симптомов СРК после эпизодов гастроэнтерита и связь с предшествующим применением антибиотиков [45, 46]. Многочисленные исследования показали изменение микробных профилей у пациентов с СРК по сравнению со здоровыми

людьми [47–50]. Прежде всего были выявлены снижение общего микробного разнообразия и изменение соотношения разных видов микроорганизмов [51]. У больных было выявлено увеличение относительного количества *Firmicutes*, преимущественно *Clostridium XIVa* и *Ruminococcaceae*, а также уменьшение относительного количества *Bacteroidetes* [47–49, 52]. Кроме того, в исследованиях было продемонстрировано уменьшение *Bifidobacterium* в составе как пристеночной, так и полостной микробиоты [49, 53–56].

Патогенетическое обоснование применения метабиотиков для коррекции микробиоты

Важная роль нарушения нормального соотношения микроорганизмов в

ЖКТ обуславливает целесообразность включения в комплексное лечение заболеваний кишечника препаратов, поддерживающих и восстанавливающих симбиотическую микробиоту.

Наиболее перспективными препаратами для лечения нарушений микробиоты ЖКТ в настоящее время являются метабิโอтики. Метабิโอтики представляют собой низкомолекулярные соединения микробного происхождения (структурные компоненты пробиотических микроорганизмов, и/или сигнальные молекулы с известной химической структурой, и/или их метаболиты). Их применение позволяет оптимизировать физиологические функции, а также оказывать влияние на эпигенетические, метаболические, регуляторные, иммунные, транспортные, нейрогормональные, поведенческие реакции, которые связаны с жизнедеятельностью симбиотической микробиоты человека [57]. Кроме того, за счет антигенной структуры чужеродных для организма человека микроорганизмов, включенных в состав метабิโอтика, мы можем безопасно активировать собственную иммунную функцию кишечника, так как живых бактерий в метабииотике нет.

Данная группа препаратов обладает очевидными преимуществами по сравнению со своими предшественниками пробиотиками и пребиотиками. Во-первых, метабииотики отличаются высокой биодоступностью, что чрезвычайно важно в клинической практике [58]. Доказано, что 95–97% метабииотических веществ доходят до толстой кишки в неизменном виде. Во-вторых, за счет нахождения в активной форме они начинают работать сразу после попадания в ЖКТ. В-третьих, они не вступают в антагонистические отношения с собственной микробиотой пациента.

Одним из представителей метабииотиков является Бактистатин, состоящий из активных метаболитов *Bacillus subtilis* штамм 3 (пробиотическая составляющая), цеолита (энтеросорбент), гидролизата соевой муки (пребиотическая составляющая) [59].

Бактерии *B. subtilis* обладают бактерицидной и фунгицидной активностью, являются антагонистами патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, таких как сальмонелла, протей, стафилококки, стрептококки, дрожжевые грибки. Также бактерии *B. subtilis* известны способностью продуцировать витамины и ферменты (амилазы, протеазы).

В состав Бактистатина входят несколько видов метаболитов *B. subtilis*:

- Метаболиты с антибактериальной активностью угнетают патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, не влияя при этом на полезную микрофлору кишечника.
- Метаболиты с ферментной активностью (гидролитические энзимы) способствуют полноценному пищеварению.
- Чужеродные антигенные структуры бактерии повышают иммунозащитные функции организма человека [60].

В состав Бактистатина входит цеолит Холинского месторождения. Благодаря системе каналов и полостей, которые пронизывают кристаллы данного цеолита этот адсорбент обладает хорошо развитой внутренней поверхностью, доступной для адсорбируемых молекул. Цеолит осуществляет адсорбцию токсинов в ЖКТ, не взаимодействуя с полезными веществами (аминокислотами, белками, витаминами), а также обеспечивает пролонгированное высвобождение активных компонентов Бактистатина.

Гидролизат соевой муки, являясь естественным источником аминокислот и полноценного белка, создает наиболее благоприятные условия для восстановления и роста собственной нормальной микробиоты кишечника.

Данный препарат продемонстрировал свою эффективность в составе комплексной терапии у пациентов с язвенным колитом разной степени тяжести [60]. В исследование были включены 30 больных, страдающих язвенным коли-

том, которые были разделены на две группы. Одна группа получала только базисную терапию (Салюфальк, преднизолон, азатиоприн), вторая – базисную терапию в комбинации с Бактистатином. Через 3 нед у лиц, получавших метабииотик, наблюдалась положительная клиническая динамика: уменьшились метеоризм, нормализовался стул, более чем у 1/2 уменьшилась или купировалась боль в животе. Также у этих больных было выявлено повышение концентрации КЦЖК в кале, исследованном с помощью газожидкостной хроматографии. Авторами был сделан вывод о существенном повышении эффективности терапии язвенного колита при совместном использовании базисных препаратов и метабииотиков.

Исследование посевов кала и водородного дыхательного теста у 40 пациентов с постинфекционным СРК на фоне 4-недельного курса Бактистатина продемонстрировало не только устойчивую клиническую ремиссию (уменьшение вздутия, боли в животе, нормализация стула, исчезновение примеси слизи в кале), но и снижение уровней условно-патогенных бактерий, повышение содержания *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, а также купирование синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке [61].

В другом исследовании также была продемонстрирована эффективность монотерапии Бактистатином у пациентов с СРК [62]. Выявлено не только облегчение клинической симптоматики (уменьшение болевого синдрома, нормализация стула), но и повышение качества жизни пациентов.

Также Бактистатин продемонстрировал свою эффективность в комплексной терапии острых кишечных инфекций бактериальной этиологии у детей [63]. Применение Бактистатина привело к сокращению продолжительности основных симптомов заболевания (лихорадки, боли в животе и диарейного синдрома), а также изменению микробиоценоза толстой кишки, выражающемуся в увеличении доли облигатных, факультативных бактерий и уменьшении условно-патогенных. Наблюдалось сокращение частоты назначения антимикробной терапии в группе пациентов, принимающих Бактистатин.

Заключение

Согласно современным представлениям микробиота принимает участие в поддержании моторных, сенсорных и иммунологических функций органов ЖКТ. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали изменение состава микробиоты при СРК, хроническом запоре, ВЗК, острой кишечной инфекции.

Применение метабииотиков в составе комплексной терапии при заболеваниях кишечника способствует повышению эффективности лечения. Таким образом, дальнейшее изучение механизмов коррекции микробиоты с помощью метабииотиков является весьма перспективным направлением.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012; 489: 220–30.
2. Полуэктова Е.А., Ляшенко О.С., Шифрин О.С. и др. Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 24 (5): 85–91.
[Poluektova E.A., Liashenko O.S., Shifrin O.S. et al. Sovremennyye metody izucheniya mikroflory zheludochno-kishechnogo trakta cheloveka. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014; 24 (5): 85–91 (in Russian).]
3. Кардымон О.Л., Кудрявцева А.В. Молекулярно-генетические методы для исследования микробиома кишечника. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26 (4): 4–13.

- [Kardymon O.L., Kudriavtseva A.V. Molekuliarno-geneticheskie metody dlia issledovaniia mikrobioma kishechnika. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; 26 (4): 4–13 (in Russian).]
4. Кучумова С.Ю., Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2011; 21 (5): 17–27.
[Kuchumova S.Iu., Poluektova E.A., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Fiziologicheskoe znachenie kishechnoi mikroflory. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2011; 21 (5): 17–27 (in Russian).]
 5. Dominguez-Bello MG et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 11971–5.
 6. Bäckhed F et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 690–703.
 7. Dominguez-Bello MG et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med* 2016; 22: 250–3.
 8. Tamburini S, N Shen, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nature Medicine* 2016; 22: 713–22.
 9. Yatsunenko T et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012; 486: 222–7.
 10. Shaw S, Blanchard J, Bernstein C. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2687–92.
 11. Barbara G, Stanghellini V, Brandi G et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2560–8.
 12. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014; 157: 121–41.
 13. Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature* 2016; 535: 75–84.
 14. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 341–52.
 15. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci* 2017; 20 (2): 145–55.
 16. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 735–42.
 17. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 701–12.
 18. Sampson TR, Mazmanian SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 565–76.
 19. Мухина А.Ю. Взаимосвязь состояния микробиоты толстой кишки и функций нервной системы в условиях иммобилизационного стресса и применения производного тафтицина у крыс. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2019.
[Mukhina A.Iu. Vzaïmosviaz' sostoiianiia mikrobioty tolstoi kishki i funktsii nervnoi sistemy v usloviakh immobilizatsionnogo stressa i primeneniia proizvodnogo taftitsina u krys. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. K., 2019 (in Russian).]
 20. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2014; 146: 1500–12.
 21. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 306–14.
 22. Rodríguez-Fandiño O, Hernández-Ruiz J, Schmulson M. From Cytokines to Toll-Like Receptors and Beyond – Current Knowledge and Future Research Needs in Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16 (4): 363–73.
 23. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 2. Социально-экологические и клинические последствия дисбаланса микробной экологии человека и животных. М.: ГРАНТЪ, 1998.
[Shenderov B.A. Medical microbial ecology and functional nutrition. T. 2. Socio-ecological and clinical consequences of imbalance in the microbial ecology of humans and animals. Moscow: GRANT, 1998 (in Russian).]
 24. Palmer C, Bik E, DiGiulio D et al. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007; 5: e177.
 25. Sonnenburg JL, Angenent LT, Gordon JL. Getting a grip on things: How do communities of bacterial symbionts become established in our intestine? *Nat Immunol* 2004; 5: 569–73.
 26. Xu J et al. Inaugural Article: Honor thy symbionts. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10452–9.
 27. Hooper LV, Wong MH, Thelin A et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001; 291: 881–4.
 28. Cherbut C, Aube AC, Blottiere HM, et al. In vitro contractile effects of short chain fatty acids in the rat terminal ileum. *Gut* 1996; 38: 53–8.
 29. Rondeau MP, Meltzer K, Michel KE, et al. Short chain fatty acids stimulate feline colonic smooth muscle contraction. *J Feline Med Surg* 2003; 5: 167–73.
 30. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol* 2015; 28 (2): 203–9.
 31. Spiller R, Jenkins D, Thornley J et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in postdysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 47: 804–11.
 32. Guarino MP, Sessa R, Altomare A et al. Human colonic myogenic dysfunction induced by mucosal lipopolysaccharide translocation and oxidative stress. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 1011–6.
 33. Blasius AL, Beutler B. Intracellular toll-like receptors. *Immunity* 2010; 32 (3): 305–15.
 34. Cario E. Toll-like receptors in inflammatory bowel diseases: a decade later. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16 (9): 1583–97.
 35. Шульпекова Ю.О. Кишечный микробиом как особый орган. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014; 24 (6): 82–8.
[Shulpekova Yu.O. The gut microbiome as a special organ. *Grew up. zhurn. gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2014; 24 (6): 82–8 (in Russian).]
 36. Eamonn M, Quigley M. Microflora Modulation of Motility. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17 (2): 140–7.
 37. Zhu L, Liu W, Alkhour R et al. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients. *Physiol Genomics* 2014; 46 (18): 679–86.
 38. Акиншина А.И., Смирнова Д.В., Загайнова А.В. и др. Перспективы использования методов коррекции микробиоты при терапии воспалительных заболеваний кишечника. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 29 (2): 12–22.
[Akin'shina A.I., Smirnova D.V., Zagainova A.V. et al. Perspektivy ispol'zovaniia metodov korrektsii mikrobioty pri terapii vospalitel'nykh zabolevanii kishechnika. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2019; 29 (2): 12–22 (in Russian).]
 39. Sartor RB, Wu GD. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology* 2017; 152 (2): 327–339.e4.
 40. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105 (43): 16731–6.
 41. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712–21.
 42. Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю. Синдром раздраженного кишечника с позиций изменений микробиоты. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 29 (1): 84–92.
[Ivashkin V.T., Zol'nikova O.Iu. Sindrom razdrzhennoho kishechnika s pozitsii izmenenii mikrobioty. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2019; 29 (1): 84–92 (in Russian).]
 43. Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра: есть ли принципиальные изменения? Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26 (5): 99–103.
[Sheptulin A.A., Vize-Khripunova M.A. Rimskie kriterii sindroma razdrzhennoho kishechnika IV peresmotra: est' li printsipial'nye izmeneniia? Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; 26 (5): 99–103 (in Russian).]
 44. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016; 19.
 45. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and metaanalysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 535–44.
 46. Villarreal AA, Aberger FJ, Benrud R et al. Use of broad-spectrum antibiotics and the development of irritable bowel syndrome. *WMJ* 2012; 111: 17–20.
 47. Salonen A, de Vos WM, Palva A. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: present state and perspectives. *Microbiology* 2010; 156: 3205–15.
 48. Jeffery IB, O'Toole PW, Öhman L et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut* 2012; 61: 997–1006.
 49. Rajilić-Stojanović M, Biagi E, Heilig GHJ et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011; 141: 1792–801.
 50. Jalanka-Tuovinen J, Salojärvi J, Salonen A et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2014; 63: 1737–45.
 51. Шульпекова Ю.О., Бабаева Г.Г., Русяев В.Ю. Патогенетическое обоснование лечебного воздействия на микробиоту при синдроме раздраженного кишечника. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 29 (4): 7–14.
[Shulpekova Iu.O., Babaeva G.G., Rusiaev V.Iu. Patogeneticheskoe obosnovanie lechebnogo vozdeïstviia na mikrobiotu pri sindrome razdrzhennoho kishechnika. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2019; 29 (4): 7–14 (in Russian).]
 52. Krogius-Kurikka L, Lyra A, Malinen E et al. Microbial community analysis reveals high level phylogenetic alterations in the overall gastrointestinal microbiota of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome sufferers. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 95.
 53. Kerckhoffs APM, Samsom M, van der Rest ME et al. Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2887–92.
 54. Malinen E, Rintilä T, Kajander K et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 373–82.
 55. Balsari A, Ceccarelli A, Dubini F et al. The fecal microbial population in the irritable bowel syndrome. *Microbiologica* 1982; 5: 185–94.

56. Si JM, Yu YC, Fan YJ et al. Intestinal microecology and quality of life in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1802–5.
57. Шендеров Б.А., Ткаченко Е.И., Лазебник Л.Б. и др. Метабиотики – новая технология профилактики и лечения заболеваний, связанных с микробиологическими нарушениями в организме человека. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2018; 151 (3): 83–92. [Shenderov B.A., Tkachenko E.I., Lazebnik L.B. et al. Metabiotiki – novaia tekhnologija profilaktiki i lecheniia zabolovani, svyazannykh s mikroekologicheskimi narusheniami v organizme cheloveka. *Ekspirim. i klin. gastroenterologiya*. 2018; 151 (3): 83–92 (in Russian).]
58. Ардатовская М.Д., Столярова Л.Г., Архипова Е.В., Филимонова О.Ю. Метабиотики как естественное развитие пробиотической концепции. *Трудный пациент*. 2017; 6–7 (15): 35–9. [Ardatskaia M.D., Stolarova L.G., Arkhipova E.V., Filimonova O.Yu. Metabiotiki kak estestvennoe razvitiie probioticheskoi kontseptsii. *Trudnyi patsient*. 2017; 6–7 (15): 35–9 (in Russian).]
59. Ардатовская М.Д., Логинов В.А., Минускин О.Н. Новые возможности диагностики и коррекции микробиологических нарушений кишечника. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2013; 2: 51–8. [Ardatskaia M.D., Loginov V.A., Minushkin O.N. Novye vozmozhnosti diagnostiki i korektsii mikroekologicheskikh narushenii kishchelnika. *Consilium Medicum. Gastroenterology*. 2013; 2: 51–8 (in Russian).]
60. Павленко В.В., Катаганова Г.А., Александрова С.Б. и др. Пробиотики и воспалительные заболевания кишечника: оценка эффективности пробиотического комплекса «Бактистатин» в терапии больных язвенным колитом. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 5: [Pavlenko V.V., Kataganova G.A., Aleksandrova S.B. et al. Probiotiki i vospalitel'nye zabolovaniia kishchelnika: otsenka effektivnosti probioticheskogo kompleksa "Baktistatin" v terapii bol'nykh iazvennym kolitom. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. 2015; 5 (in Russian).]
61. Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Яковенко А.В. Эффективность препарата Бактистатин в лечении постинфекционного синдрома раздраженного кишечника. *Лечебное дело*. 2017; 3: 54–60. [Agafonova N.A., Iakovenko E.P., Ivanov A.N., Iakovenko A.V. Effektivnost' preparata Baktistatin v lechenii postinfektsionnogo sindroma razdrzhennogo kishchelnika. *Lechebnoe delo*. 2017; 3: 54–60 (in Russian).]
62. Шкляев А.Е. Улучшение качества жизни больных с синдромом раздраженного кишечника на фоне приема пробиотического комплекса. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2016; 1: 27–30. [Shklyayev A.E. Uluchshenie kachestva zhizni bol'nykh s sindromom razdrzhennogo kishchelnika na fone priema probioticheskogo kompleksa. *Consilium Medicum. Gastroenterology*. 2016; 1: 27–30 (in Russian).]
63. Бехтерева М.К., Лукьянова А.М., Хорошева Т.С. и др. Современные подходы к рациональной терапии бактериальных диарей. *Лечащий врач*. 2014; 12: 54–7. [Bekhtereva M.K., Luk'ianova A.M., Khorosheva T.S. et al. Sovremennye podkhody k ratsional'noi terapii bakterial'nykh diarei. *Lechashchii vrach*. 2014; 12: 54–7 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Трухманов Александр Сергеевич – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: troukh@mail.ru

Румянцева Диана Евгеньевна – врач отделения гастроэнтерологии клиники пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко УКБ №2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Aleksandr S. Trukhmanov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: troukh@mail.ru

Diana E. Rumyantseva – doctor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2020