

«Мозг и микробиота: новый регулятор критических состояний»

Литературный обзор

Белова Г.В.,
Ташматова А.А.

ФГБУ Федеральный центр мозга
и нейротехнологий ФМБА России

Аннотация. Одной из актуальных междисциплинарных проблем медицины, в том числе и у пациентов критических состояний, в частности с повреждениями головного мозга является коррекция микрoэкологических нарушений кишечника.

На основании анализа состава, оценки функций кишечной микрофлоры и механизмов реализации взаимоотношений «микрофлора – макроорганизм», «кишечник-мозг», «кишечник-печень», а также причин, приводящих к их микрoэкологическим нарушениям, показана необходимость и возможность своевременной коррекции.

Ключевые слова: мозг, кишечник, ось, критические состояния, микробиота, микробиом, микрофлора, дисбактериоз, коррекция микрoэкологических нарушений, пробиотики, пребиотики, метабиотики

Актуальность проблемы. Научно-технический прогресс XXI в. ознаменовался значительными успехами в различных областях медицины. К числу достижений можно отнести появление нового направления - медицины критических состояний, изучающей крайнюю степень патологии, при которой требуются искусственное замещение или поддержка жизненно важных функций организма ввиду их нарушенной ауторегуляции [1]. Появление и совершенствование способов протезирования жизненно важных функций организма дает шанс на выживание ранее безнадежным больным.

Касаясь этого направления, одной из актуальных междисциплинарных проблем медицины, в том числе у пациентов с повреждениями головного мозга, является коррекция микрoэкологических нарушений кишечника.

Накопленный мировой опыт по данному вопросу демонстрирует тот факт, что микрофлора человека или микробиота/микробиомы играют важную роль не только при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, ожирении и диабете, но и при болезнях сердца, астме и рассеянном склерозе, а также при неврологических состояниях, таких как

аутизм и особенно у пациентов критических состояний. При этом микробиота/микробиом - более широкое понятие, включающее в себя не только представителей микрофлоры, но и вирусов, простейших и т. д.

Коррекция данных нарушений необходима и возможна на основании анализа состава, оценки функций кишечной микрофлоры и механизмов реализации взаимоотношений «микрофлора – макроорганизм», «кишечник-мозг», «кишечник-печень».

Материалы и методы. Выполнен анализ мировой литературы с помощью системы поиска TripDataBase, который позволил изучить и структурировать описанные нарушения состава и оценки функций кишечной микрофлоры, а также механизмов реализации взаимоотношений «микрофлора – макроорганизм», «кишечник-мозг», причин, приводящих к микрoэкологическим нарушениям кишечника и возможности их своевременной коррекции. Проведенный анализ позволил сформулировать основные принципы лечебно-профилактических мероприятий с учетом современных классификаций и требований, предъявляемых к препаратам, а также анализ механизма действия и терапевтических возможностей основных групп препаратов (про-, пребиотиков, метабиотиков), используемых для коррекции нарушения микробиоценоза кишечника.

Результаты. Микробиота каждого человека имеет выраженный индивидуальный характер и различается как на видовом, так и на штаммовом уровне [1].

Фактически весь метаболический потенциал кишечной микрофлоры локализован в толстой кишке, и именно он определяет ее функциональное значение для макроорганизма человека.

Функции микробиоты многочисленны [1–4, 5, 8–12] и включают:

- трофическое и энергетическое обеспечение макроорганизма;
- энергообеспечение эпителия;
- стимуляцию иммунной системы, в т.ч. и местной; образование иммуноглобулинов;
- регулирование перистальтики кишечника;
- участие в регуляции дифференцировки и регенерации тканей, в первую очередь эпителиальных; обеспечение цитопротекции;
- детоксикацию и выведение эндо- и экзогенных токсинов, разрушение мутагенов, активацию лекарственных соединений;
- образование сигнальных молекул, в том числе нейротрансмиттеров;
- поддержание ионного гомеостаза организма и физико-химических параметров гомеостаза приэпителиальной зоны;
- повышение резистентности эпителиальных клеток к мутагенам (канцерогенам);
- ингибирование роста патогенов и их адгезии к эпителию;
- перехват и выведение вирусов;
- регуляцию газового состава полостей;
- поставку субстратов глюконеогенеза и липогенеза;
- участие в метаболизме белков, в энтеро-гепатической циркуляции желчных кислот, стероидов и других макро-молекул;
- синтез витаминов группы В, пантотеновой кислоты и др.;
- хранилище микробных плазмидных и хромосомных генов.

Описанные функции можно объединить в **три** основные группы:

- 1) метаболические,
- 2) антитоксические, защитные, иммунные,
- 3) антимуtagenные и антиканцерогенные

Функции микробиоты осуществляются путем **следующих взаимодействий**:

- 1) внутриклеточных (фагоцитоз, эндоцитоз и др.);
- 2) дистанционных («сигнальные молекулы»);
- 3) контактных.

При **внутриклеточных взаимодействиях** достигается эффект обмена клеточным материалом. В результате этого микробиота приобретает рецепторы и другие антигены, присущие «хозяину» и делающие ее «своей» для иммунной системы макроорганизма. Эпителиальные клетки в результате такого обмена приобретают бактериальные антигены.

Ряд метаболитов и компонентов клеток микробиоты играют роль регуляторов, медиаторов и т.д. («**сигнальные молекулы**»). Именно они обеспечивают дистанционные взаимодействия между микрофлорой и макроорганизмом. К ним относятся:

- Гамма-аминомасляная кислота, гистамин, тирамин, серотонин, путресцин, агматин, кадаверин, глутамин, глутаминовая кислота, холин, алкилхолины, фосфорилхолин, цАМФ, цГМФ, коротко-цепочечные жирные кислоты;
- Короткоцепочечные жирные кислоты (фракции C2-C6 с изомерами) продуцируются различными родами сахаролитической микрофлоры толстой кишки в процессе микробного пищеварения и оказывают антибактериальный эффект, осуществляют блокировку адгезии патогенов к эпителию, активируют фагоцитоз, усиливают местный иммунитет, принимают участие в регулировании моторной активности кишечника, пролиферации и дифференцировке и энергообеспечении эпителия и др. [1–4, 5, 13–15]
- Стероиды, деконъюгированные и подвергшиеся вторичному бактериальному метаболизму производные желчных кислот;
- N-ацетилгексапептиды, пептиды, подобные нейротензину, соматостатину, кальцитонину;
- Инсулиноподобные белки, белки, подобные гонадотропным гормонам и пролактину;
- Бактериоцины, микроцины;
- Токсины;
- Нуклеиновые кислоты, прежде всего ДНК бактериальных хромосом, перемещающиеся элементы (транспозоны), плазмиды.

На поверхности эпителия (**контактные взаимодействия**) активный анализ нормальной микрофлоры, патогенных бактерий и других антигенов осуществляют иммуночувствительные клетки разных типов:

- 1) Энтероциты представляют эфферентные датчики «сигналов опасности» в микросреде, которые, секретировав дефенсины, IgA, хемо- и цитокины, регулируют неспецифическую резистентность и специфические иммунные ответы;
- 2) М-клетки, специализированные и расположенные на поверхности лимфоидных фолликулов, анализируют среду и переносят АГ из просвета в нижележащие дендритные и другие антигенпредставляющие клетки;
- 3) Дендритные клетки участвуют в иммунном

надзоре. Они могут поглощать и задерживать живые непатогенные бактерии и переносить их в брыжеечные лимфоузлы, где осуществляется местный иммунный ответ.

Способность иммуночувствительных клеток различать патогенные и непатогенные бактерии отчасти обусловлена двумя главными системами:

- семейство TLR (toll-подобные рецепторы);
- молекулы NOD/CARD (от англ. Nucleotide-binding oligomerization domain/caspase recruitment domain – нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации/домен, привлекающий каспазы).

Белки TLR и NOD запускают неспецифический и специфический иммунный ответ, включая синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов, и играют основополагающую роль в активации клеток иммунной системы в ответ на определенные комбинации молекул, связанные с микроорганизмами. При этом нормальная микрофлора подавляет воспалительные реакции и тормозит определенные пути передачи сигнала, тем самым поддерживая кишечный гомеостаз.

Таким образом, поддержание численности и состава микрофлоры и ее функциональной активности в различных отделах пищеварительного тракта является прерогативой нормального физиологического состояния организма. Кратковременные (преходящие) нарушения микробиоценоза кишечника рассматриваются с позиции реактивного состояния, более стойкие изменения количественного и качественного состава микроорганизмов объединяют понятием «дисбактериоз».

Под дисбактериозом кишечника понимают клинко-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава микрофлоры кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств (Отраслевой стандарт (Приказ МЗ РФ No231 от 2003г.) «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника»). К наиболее значимым факторам, приводящим к нарушению микробиоценоза кишечника, можно отнести [3, 4, 6, 8, 11, 12]:

- 1) Ятрогенные воздействия (антибактериальная терапия, гормонотерапия, лечение цитостатиками, лучевая терапия, оперативные вмешательства);
- 2) Фактор питания (дефицит пищевых волокон; потребление пищи, содержащей антибактериальные компоненты, консерванты, красители и другие ксенобиотики; несбалансированное по составу нутриентов и минорных компонентов питание; нерегулярное питание; резкая смена рациона и режима питания);
- 3) Различные стрессы;
- 4) Острые инфекционные заболевания ЖКТ;
- 5) Снижение иммунного статуса различного генеза;
- 6) Ксенобиотики различного происхождения;
- 7) Нарушение биоритмов, дальние поездки;
- 8) Заболевания внутренних органов, прежде всего органов ЖКТ;
- 9) Функциональные нарушения моторики кишечника.

Знание этих факторов вообще и конкретных для каждого больного с дисбактериозом является залогом успешного лечения.

Следует заметить, что нарушения **микробиоты** играют одну из **ключевых ролей в метаболизме пациентов критических состояний**.

Действие микробиоты реализуется:

- 1) За счет нейрокоммуникации головного мозга с «кишечным мозгом», которое обеспечивает работу нейросети ось «кишечник–мозг» (Gut–Brain Axis, GBA). Данная концепция, рассматривает микрофлору кишечника как один из факторов-регуляторов поведения и функционирования головного мозга(рис.1) [4];
- 2) за счет регуляции биодоступности гормонов и таким образом формирования нейроэндокринного потенциала [5,6];



Рис.1 Эндофото. Эрозивные изменения сигмовидной кишки у пациента в острую фазу ОНМК

Исследование полимодальности нейросетей с нейрофизиологическими и нейроэндокринными механизмами в нейробиологических и хрономедицинских процессах функционирования «когнитивного» и «висцерального» мозга позволили предположить достаточную нейропластичность и возможность повысить когнитивный резерв головного мозга за счет опосредованного воздействия на еще одну ось «кишечник – печень»[7,8].

Цитокины, некротизированные частицы пораженных клеток, продукты жизнедеятельности патогенных микроорганизмов вызывают нарушение микробиома. Из кишечника цитокины с током крови переносятся через воротную вену в печень, приводя к ее дисфункции; в частности нарушается эмульгирование жиров и снижается бактерицидность сока двенадцатиперстной кишки. Наряду с этим, возможно, нарушается всасывание белков, жиров, углеводов, возникает бродильная диспепсия[3].

С другой стороны висцеральный и когнитивный мозг, регулируя уровни мелатонина, изменяют флору кишечника и влияют на ее состояние.

По полученным литературным данным основными принципами лечебно-профилактических мероприятий при нарушении микробиоценоза кишечника, особенно у пациентов критических состояний являются [3–8,11,12, 16]:

- 1) диетическая коррекция. И здесь важную роль имеет функциональное и сбалансированное питание, которое у пациентов критических состояний обеспечивает циркадианное функционирование нейрооси «мозг–кишечник»;
- 2) лечение патологии, приведшей к его развитию;
- 3) деконтаминация условно-патгенной флоры (невсасывающиеся кишечные антибиотики/антисептики, энтеросорбенты, фаги, культуры бактерий, обладающие антагонистической активностью и др.);
- 4) восстановление зубиоза;
- 5) поддерживающая терапия основного заболевания и профилактика нарушений микробиоценоза кишечника (в период ремиссии).

Спектр средств, используемых для восстановления численности и качественного состава микрофлоры кишечника, включает в себя две большие группы препаратов – пробиотики и пребиотики. В последнее время все боль-

шую популярность и значимость приобретают метабиотики.

I. ПРОБИОТИКИ – это живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения, оказывающие при естественном способе введения благоприятные эффекты на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма через оптимизацию его микрoэкологического статуса.

Эффекты воздействия пробиотиков на организм человека можно условно разделить на три большие группы [17]:

1) Эффекты общего характера:

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

2) Гуморальные эффекты:

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

3) Клеточные эффекты:

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

Долговременное применение пробиотиков и оценка их эффективности и безопасности позволили выработать строгие требования, которым должны соответствовать эти средства, а именно:

- содержать микроорганизмы, пробиотический эффект, которых доказан в рандомизируемых контролируемых исследованиях;
- обладать стабильной клинической эффективностью;
- быть непатогенным и нетоксичным, не вызывать побочных эффектов при длительном применении;
- оказывать положительное влияние на организм хозяина (например, увеличивать резистентность к инфекциям);

- обладать колонизационным потенциалом, т. е. сохраняться в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного эффекта (быть устойчивым к низкой кислотности, органическим и желчным кислотам, антимикробным токсинам и ферментам, продуцируемым патогенной микрофлорой);
- быть стабильным и сохранять жизнеспособные бактерии при длительном сроке хранения.

Принципиальные требования предъявляются к штаммам бактерий, на основе которых создаются пробиотики. Они должны:

- быть выделены от здоровых людей и идентифицированы до вида по фено- и генотипическим признакам;
- иметь генетический паспорт;
- обладать широким спектром антагонистической активности в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;
- не должны угнетать активность нормальной микрофлоры;
- быть безопасными для людей, включая иммунологическую безопасность;
- производственные штаммы должны быть стабильными по биологической активности и удовлетворять технологическим требованиям.

Можно выделить несколько групп микроорганизмов, которые используются в лечебных препаратах – пробиотиках – и пищевых (пробиотических) продуктах: бифидобактерии (*Bifidobacterium bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. breve*, *B. adolescentis*, *B. lactis*, *B. animalis*, *B. thermophilum*), лактобациллы (*Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarium*, *L. casei* spp. *ramnosus*, *L. brevis*, *L. delbrueckii* spp. *bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. fermentum*, *L. reuteri*, *L. cellobiosus*, *L. curvatus*), лактококки (*Lactococcus* spp. *cremonis*, *L. lactis* spp. *lactis*), кишечная палочка (*Escherichia coli*), энтерококки (*Enterococcus faecium*, *E. faecalis*), стрептококки (*Streptococcus salivarius* spp. *thermophilus*, *S. cremoris*, *S. lactis*, *S. diaacetylactis*, *S. intermedius*), пропионибактерии (*Propionibacterium acnes*), бациллы (*Bacillus subtilis*, *B. cereus*, *B. licheniformis*), грибы сахаромикеты (*Saccharomyces boulardii*, *S. cerevisiae*).

Пробиотики могут содержать как монокультуру, так и комбинацию из нескольких видов микроорганизмов (симбиотики). Выделяют **четыре поколения пробиотиков:**

- К 1-му относят монокомпонентные препараты (Колибактерин, Бифидум-бактерин, Лактобактерин), содержащие 1 штамм бактерий.
- Препараты 2-го поколения (Бактисубтил, Биоспорин, Споробактерин и др.) основаны на использовании неспецифических для человека микроорганизмов и являются самоэлиминирующимися антагонистами.
- Препараты 3-го поколения включают поликомпонентные пробиотики, содержащие несколько симбиотических штаммов бактерий одного вида (Ацилакт, Аципол и др.) или разных видов (Линекс, Бифиформ) с взаимоусиливающим действием. От препаратов 1-го поколения они отличаются более сбалансированным составом.
- К 4-му поколению относят иммобилизованные на сорбенте бифидосодержащие препараты (Бифидумбактерин форте, Пробиформ). Сорбированные бифидобактерии эффективно колонизируют слизистую оболочку кишечника, оказывая более выраженное протективное действие, чем несорбированные аналоги.

Следует согласиться с мнением авторов [16, 20], что с расширением объема знаний о сложности и многообразии экосистемы кишечника концепция применения пробиотиков как факторов длительной колонизации находит все меньше сторонников. Но это не умаляет достоинств препаратов этой группы в связи с их выраженными другими полезными эффектами. Современные пробиотики решают широкий круг задач [4, 7, 16–20], среди которых:

- селективная стимуляция иммунной системы;
- воздействие на ключевое звено (звенья) патогенеза болезни (токсины, адгезию, инвазию, транслокацию);
- влияние на отдельный механизм действия основного лекарственного препарата (например, улучшение антимикробного эффекта действия антибиотиков);
- дополнение эффектов основного препарата (например, гипополипидемических средств, антигистаминных препаратов, регуляторов моторики и т. д.);
- «переключение» ответа макроорганизма на воздействие патогенетического фактора (например, при иммуносупрессии, воспалительных заболеваниях кишечника);
- профилактика реинфекции.

Несколько опубликованных метаанализов [21–25] показали, что применение пробиотиков безопасно и эффективно при ряде заболеваний и состояний (лечение и профилактика острых инфекционных диарей у детей, профилактике первичного приступа попушта и предотвращении рецидивов заболевания, уменьшении симптоматики при СРК и язвенном колите и др.).

II. ПРЕБИОТИКИ – это препараты или биологические активные добавки немикробного происхождения, неперевариваемые в кишечнике, способные оказывать позитивный эффект на организм через стимуляцию роста и/или метаболической активности нормальной микрофлоры кишечника.

Многочисленные исследования показали, что пребиотическим эффектом, т. е. способностью стимулировать рост и активность симбиотной микрофлоры, обладает большое число соединений (олигосахариды (соевый олигосахарид, фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды); моносахариды (ксилит, раффиноза, сорбит, ксилобиоза и др.); дисахариды (лактоулоза); полисахариды (целлюлоза, гемицеллюлоза, пектины, камеди, слизи, декстрин, инулин и др.); пептиды (соевые, молочные и др.); ферменты (протеазы сахаромикетов, β -галактозидазы микробного происхождения и др.); аминокислоты (валин, аргинин, глутаминовая кислота); антиоксиданты (витамины А, С, Е, каротиноиды, глутатион, Q 10, соли селена и др.); ненасыщенные жирные кислоты (эйкозапентаеновая кислота и др.); органические кислоты (уксусная, лимонная и др.); растительные и микробные экстракты (морковный, картофельный, кукурузный, рисовый, тыквенный, чесночный, дрожжевой и др.) и другие (лецитин, парааминобензойная кислота, лизоцим, лактоферрин, лектины, экстракты различных водорослей и др.)), хотя они могут и не в полной мере отвечать всем требованиям, предъявляемым к этому классу препаратов, в частности перевариваемости, абсорбируемости, селективности.

К пребиотикам в чистом виде предъявляются достаточно строгие требования:

- они не должны подвергаться гидролизу пищеварительными ферментами человека,
- не должны абсорбироваться в верхних отделах пищеварительного тракта,
- должны селективно стимулировать один вид или определенную группу микроорганизмов, резидентных для толстой кишки.

Основными представителями этой группы препаратов являются:

- олиго- и полисахариды натурального происхождения (например, пищевые волокна злаковых, овощей, фруктов (в частности, инулин), трав (псиллиум);
- дисахариды искусственного происхождения (лактоулоза);
- парааминобензойная кислота;
- лизоцим;
- кальция пантотенат.

Многие из перечисленных средств обладают не только одним пребиотическим свойством, но и имеют еще целый ряд полезных эффектов [4, 5, 7, 16].

Препараты на основе пищевых волокон, например псиллиум нормализуют транзит химуса по ЖКТ, а также частоту и объем стула (за счет физических свойств пищевых волокон (ПВ)), благотворно влияет на углеводный и липидный обмен хозяина (снижается уровень холестерина, восстанавливается профиль желчных кислот за счет прямых (физических) и непрямых (метаболических) свойств ПВ), оказывают антиканцерогенное и антиоксическое и другие действия [26].

Лактулоза попадает в толстую кишку в неизмененном виде и является питательным субстратом для сахаролитических бактерий, в т.ч. для бифидофлоры с выработкой в процессе бактериальной трансформации короткоцепочечных жирных кислот. При этом она сочетает свойства пребиотика и мягкого слабительного, а также средства для лечения печеночной энцефалопатии и др.

Парааминобензойная кислота (ПАМБА) утилизируется бифидобактериями, способствуя увеличению их биомассы, ингибирует протеолитические ферменты условнопатогенных микроорганизмов и грибов. Кроме того, она участвует в процессах ацетилирования и окисления в клетках, углеводном и жировом обмене, синтезе ацетилхолина, стимулирует образование кортикостероидов в коре надпочечников.

Лизоцим имеет регулирующий эффект в отношении кишечной микрофлоры, осуществляемый благодаря его бифидогенному действию. Он улучшает адгезивные свойства бифидо- и лактобактерий, обладает антибактериальной активностью в отношении условно-патогенной микрофлоры; нейтрализует эндогенные сенсibiliзирующие агенты (гистамин и гистаминоподобные вещества). Однако при всех положи-

тельных моментах надо учитывать, что ПАМБА и лизоцим оказывают влияние на свертываемость крови, что неблагоприятно при наличии тромбоза.

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

Пре- и пробиотики относятся к одной из основных категорий функционального питания, и, таким образом, использование пищи с большим количеством балластных веществ (различные пищевые волокна), продукты, обогащенные живыми культурами бактерий (продукты «Данон», кисломолочные смеси «Гармония жизни», «Нарине», йогурты и др.), являются основной частью профилактических мероприятий для предупреждения развития нарушений микробиоценоза кишечника.

III. МЕТАБИОТИКИ содержат продукты метаболизма или структурные компоненты пробиотических микроорганизмов.

Одними из представителей последнего класса данной группы препаратов являются препараты, состав которых входят активные метаболиты *B. subtilis* (пробиотическая составляющая), цеолит (энтеросорбент), гидролизат соевой муки (пребиотическая составляющая).

Активные метаболиты *B. subtilis* представляют собой уникальный набор естественных биологически активных компонентов (БАК): лизоцим, бактериоцины, каталазы, ферменты, аминокислоты, полипептиды и др.

Совокупность БАК обеспечивает коррекцию дисбиотических изменений микрофлоры ЖКТ за счет подавления условно-патогенных микроорганизмов и стимуляции функциональной активности нормальной микрофлоры кишечника; обладает иммуномодулирующими свойствами. Цеолит выполняет две функции: селективную сорбцию и является носителем. Кроме этого, цеолит является источником кремния, принимает участие в синтезе коллагена. Гидролизат соевой муки обладает свойствами пребиотика (стимуляция роста бифидобактерий) за счет соевого олигосахарида (SOE), представляющего собой смесь сахарозы (44%), стахиозы (23%), раффинозы (7%) и моносахаридов; является частью защитной среды метаболитов, во многом отвечающей за прочность

их сорбции на поверхности цеолита; является дополнительным источником витаминов, микроэлементов и таких аминокислот, как лизин, глютаминовая кислота, аспарагиновая кислота, лейцин, лизин, аргинин, серин, тирозин, пролин и др.

Показаниями для их применения являются: нарушения микробиоценоза различного происхождения: вследствие хронических заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (синдром раздраженного кишечника, язвенная болезнь, гастриты, хронический панкреатит, гепатиты и др.); после перенесенных острых кишечных инфекций; после и во время (с первого дня!) приема антибиотиков; интоксикации различного генеза (лучевая и химиотерапия при онкологических заболеваниях, соли тяжелых металлов, абстинентный синдром и др.); кожные и аллергические заболевания; иммуно-дефицитные состояния; гиперхолестеринемия; профилактика осложнений после оперативных вмешательств в абдоминальной хирургии, травматологии, гинекологии; пищевые отравления, острые кишечные инфекции, «диарея путешественников» [7].

Другим инновационным препаратом на основе метаболитов кишечной микрофлоры является препарат, содержащий масляную кислоту (одну из основных короткоцепочечных жирных кислот, продуцируемых индигенной микрофлорой) и инулин, в специальной лекарственной форме (полимерной мультиматриксной системе). Масляная кислота (бутират) является энергетическим субстратом для колоноцитов, субстратом для синтеза липидов мембран колоноцитов; обеспечивает защитный барьер и проницаемость слизистой оболочки толстой кишки; купирует воспаление и окислительный стресс; профилактизирует колоректальный канцерогенез; регулирует уровень насыщения. На сегодняшний день доказано, что роль масляной кислоты заключается в регуляции многих других метаболических и сигнальных процессов в кишечнике [14, 15, 27, 28]. Доказано ее действие в отношении снижения висцеральной гиперчувствительности [29].

Инулин представляет собой фруктополисахарид и полностью метаболизируется индигенной микрофлорой [26]. Полимерная мультиматриксная система (NMXTM) обеспечивает действие масляной кислоты и инулина на протяжении всего толстого кишечника в течение 24 ч. Эффективность его применения доказана в целом ряде зарубежных и отечественных

клинических исследований (лечении функциональных заболеваний кишечника, язвенном и ишемическом колитах, дивертикулярной болезни, профилактике антибиотико-ассоциированной диареи и т. д.) [30–35].

Выводы:

1. Нарушения кишечной микрофлоры является функциональным расстройством, способным привести как к нарушению работы желудочно-кишечного тракта, так и других органов и систем, в частности головного и «висцерального» мозга.
2. Устойчивое взаимодействие между описанными выше механизмами, в частности наличие функциональных осей «кишечник-мозг» и «кишечник-печень» необходимо учитывать в лечебных и реабилитационных мероприятиях проводимых пациентам, особенно пациентам критических состояний.
3. В настоящее время имеется широкий арсенал лекарственных средств для коррекции и поддержания микробиологического статуса. Знание достоинств и преимуществ основных групп препаратов про-, пре- и метабиотиков, причем не их противопоставление, а правильность и своевременность их использования позволяют с высокой эффективностью проводить коррекцию и профилактику нарушений микробиоценоза кишечника в каждом конкретном случае.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шендеров Б.А. Мишени и эффекты короткоцепочечных жирных кислот. Современная медицинская наука, 2013, 1-2: 21-50.
2. Бабин В.Н., Домарадский И.В., Дубинин А.В., Кондракова О.А. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры. Росс. хим. журн. (ЖРХО им. Менделеева), 1994, 38(6): 66-78.
3. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Дубинин А.В. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения (обзор). Терапевтический Архив, 2001, 2: 67-72.
4. Ардатская М.Д. «Пробиотики, пребиотики и метабиотики в клинической практике. Руководство для врачей»: <https://www.labirint.ru/books/988769/>, ГЭОТАР-Медиа, 2024 г., 264 с.
5. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. В 3 томах. М.: Грантъ. 1998
6. Захаренко С.М., Сафонова Н.В. Дисбиоз кишечника: от науки первого уровня к науке взаимоотношений. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга, 2006, 1-2: 5-11
7. Ардатская М.Д., Логинов В.А., Минушкин О.Н. Новые возможности диагностики и коррекции микробиологических нарушений кишечника. Consilium medicum. Гастроэнтерология, 2013, 2: 51-58.
8. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. М.: 2006; 323–324.
9. Macfarlane GT, Macfarlane S. Human colonic microbiota: ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria. Scand. J. Gastroenterol., 1997, 32(222): 3-9.
10. Tannock GW. Normal microflora. London: Chapman & Hall, 1995.
11. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериозы кишечника у взрослых. КМК Scientific Press. Москва. 2003. 220 с.
12. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. /Под редакцией проф. Ткаченко Е.И., проф. Суворова А.Н. – СПб.: Спецлит, 2007, 238 с.
13. Готтшальк Г. Метаболизм бактерий. Перевод с английского, Москва, «МИР», 1982 г.
14. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта. Автореф. Докт. дисс. Москва 2003 г. 48 с.
15. Short Chain Fatty Acids. Congress Short Report Falk Symposium, comp. by Scheppach W., Strasbourg, 1993, 50 p.
16. Захаренко С.М., Суворов А.Н. Антибиотики, пробиотики, пребиотики: друзья или враги? Consilium medicum, 2009, 8(11): 47-51.
17. Калмыкова А.И., Селятицкая В.Г., Пальчикова Н.А., Братова Н.П. Клеточные и системные механизмы действия пробиотиков. Новосибирск, 2007, 280 с.
18. Потапов А.С., Пахомовская Н.Л., Полякова С.И. Применение пробиотиков врачами общей практики. Consilium medicum. Гастроэнтерология, 2007, 1: 54-58.
19. Щеккина М.И. Роль пробиотиков в коррекции дисбиотических нарушений. Consilium medicum. Приложение Гастроэнтерология, 2009, 2: 36-42
20. Захаренко С.М. Представление врачей о современных пробиотиках. Consilium medicum. Приложение Гастроэнтерология, 2011, 8(13): 51-56.
21. Sazawal SG, Hiremath U, Dhingra P, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked randomised, placebo-controlled trials. Lancet Infect Dis, 2006, 6: 374–82.
22. Floch MH, Madsen KK, Jenkins DJ, et al. Recommendations for probiotic use. J Clin Gastroenterol, 2006, 40: 275–8.
23. Quigley EMM, Flourie B. Probiotics and irritable bowel syndrome: a rationale for their use and an assessment of the evidence to date. Neurogastroenterol Motil, 2007, 19: 166–72.
24. Mallon P, McKay D, Kirk S, Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev, 2007, (4): CD005573.
25. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Metaanalysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 25: 155-68.
26. Ардатская М.Д. Клиническое применение пищевых волокон. Методическое пособие. М.: 4ТЕ Арт, 2011. 48 с.
27. Hamer HM et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 27: 104–119.
28. Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике. Теоретические аспекты и возможности клинического применения: [пособие]. – М.: Форте принт, 2014. с. 64.
29. Vanhoutvin SA, Troost FJ, Kilkens TO, Lindsey PJ, Hamer HM, Jonkers DM, Venema K, Brummer RJ. The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers. Neurogastroenterol Motil, 2009, 21(9): 952-e 76.
30. Scarpellini E et al. Efficacy of butyrate in the treatment of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Digestive and Liver Disease, 2007, 1: 19-22.
31. Assisi RF. Combined butyric acid/mesalazine treatment in ulcerative colitis with mild-moderate activity. Results of a multicentre pilot study. Minerva Gastroenterol Dietol., 2008 Sep, 54(3): 231-8.
32. Sabatino A Di et al. Efficacy of butyrate in the treatment of mild to moderate Crohn's disease. Digestive and Liver Disease Supplements, 2007, 1: 31-35.
33. Krokowicz L et al. Microencapsulated sodium butyrate administered to patients with diverticulosis decrease incidence of diverticulitis – a prospective randomized study. Int J Colorectal Dis, 2014, 29: 387-393.
34. Berni Canani R et al. Butyrate effects at the intestinal and extraintestinal level. World J Gastroenterol, 2011.
35. Опыт применения препарата Закофальк в различных областях гастроэнтерологии. Сборник научно-практических работ. Под ред. М.Д. Ардатской. М.: 4ТЕ Арт, 2013. 64