

РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ФОРМИРОВАНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ КИШЕЧНИКА

Шамансурова Э.А., Кошимбетова Г.К.

Ташкентский государственный медицинский университет

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. Ichak mikrobiotasining ichakning funksional kasalliklari, xususan ichak ta'sirlanish sindromi rivojlanishidagi rolini umumlashtirish va uning tarkibini prebiotiklar yordamida to'g'rilashning zamonaviy imkoniyatlarini ko'rsatib berish.

Materiallar va usullar. 2010–2021 yillar oralig'ida PubMed, Scopus, eLIBRARY.RU va CyberLeninka ma'lumotlar bazalarida joylashtirilgan, ichak mikrobiotasining ichakning funksional kasalliklari patogenezidagi rolga bag'ishlangan mahalliy va xorijiy ilmiy nashrlar tahlil qilindi.

Natijalar. Sharhda tug'ruq turiga, oziqlantirish xususiyatlariga qarab ovqat hazm qilish trakti mikrobiotasining xususiyatlari tavsiflangan. Ichak mikrobiotasining miqdoriy va sifat tarkibini shakllantirishda parhezning roli ko'rsatilgan. Ichakning funksional kasalliklari (ichak ta'sirlanish sindromi) patogenezida mikrobiotaning o'rni haqida dolzarb ma'lumotlar keltirilgan. Shuningdek, maqolada prebiotiklar yordamida ichak mikrobiotasi tarkibini to'g'rilashning zamonaviy usullari keltirilgan.

Xulosa. Ichak mikrobiotasi va inson organizmi o'rtasidagi o'zaro ta'sir mexanizmlarini tushunish ichakning funksional kasalliklarini oldini olish va davolashning yangi istiqbollari ochadi; disbiotik o'zgarishlarni to'g'rilashning istiqbolli yo'nalishlaridan biri prebiotiklar, xususan oziq-ovqat tolalarini qo'llashdir.

Kalit so'zlar: ichak mikrobiotasi, ichak ta'sirlanish sindromi, ichakning funksional kasalliklari, prebiotiklar.

Заселение пищеварительного тракта микроорганизмами начинается уже в первые часы после рождения. Характер первичной колонизации во многом зависит от способа родоразрешения. У новорождённых, появившихся на свет естественным путём, кишечник преимущественно колонизируется микроорганизмами, характерными для микрофлоры родовых путей матери, в частности *Lactobacillus* и *Prevotella*. При рождении путём кесарева сечения чаще встречаются представители родов *Streptococcus*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium*.

Дальнейшее формирование кишечной микробиоты ребёнка определяется в том числе характером вскармливания. У детей, получающих грудное молоко, доминируют *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp., тогда как при искусственном вскармливании чаще выявляются *Enterobacter* spp., *Bacteroides* spp.,

SUMMARY

Objective. To summarize current scientific data on the role of the intestinal microbiota in the development of functional intestinal diseases, specifically irritable bowel syndrome (IBS), and to outline current possibilities for correcting its composition with the use of prebiotics.

Materials and methods. Russian and foreign scientific publications on the role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of functional intestinal diseases, indexed in the PubMed, Scopus, eLIBRARY.RU and CyberLeninka databases for the period 2010–2021, were analyzed.

Results. The review describes the characteristics of the digestive tract microbiota depending on the type of delivery and feeding characteristics. The role of diet in the formation of quantitative and qualitative composition of intestinal microbiota is demonstrated. Current information is presented regarding the role of the microbiota in the pathogenesis of functional intestinal diseases (irritable bowel syndrome). The article also presents modern methods for correcting intestinal microbiota composition using prebiotics.

Conclusion. Understanding the mechanisms of interaction between the intestinal microbiota and the human body opens new prospects for the prevention and treatment of functional intestinal diseases; one of the most substantiated and promising directions for correcting dysbiotic disorders is the use of prebiotics, in particular dietary fiber.

Keywords: intestinal microbiota, irritable bowel syndrome, functional intestinal diseases, prebiotics.

Clostridium spp. и *Streptococcus* spp. Постепенно состав микробиоты становится более разнообразным и приближается к характерному для взрослого человека примерно к трёхлетнему возрасту.

Изменения микробного состава кишечника продолжают и в последующие периоды жизни. Существенное влияние на него оказывают различные внешние факторы, включая особенности питания, применение лекарственных препаратов, перенесённые инфекционные заболевания пищеварительного тракта, а также хирургические вмешательства на органах брюшной полости [2,3].

На современном этапе накоплено достаточно данных, подтверждающих важную роль кишечной микробиоты в поддержании здоровья человека. В данном обзоре систематизированы актуальные сведения о её участии в механизмах формирования и

прогрессирования функциональных нарушений кишечника.

Роль кишечной микробиоты в развитии функциональных заболеваний кишечника

Синдром раздраженного кишечника (СРК) относится к числу наиболее часто встречающихся функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и, по имеющимся данным, выявляется примерно у 20% детей во всем мире. К наиболее типичным проявлениям синдрома раздражённого кишечника относятся абдоминальная боль или дискомфорт, сопровождающиеся изменением частоты опорожнения кишечника и характера стула. Несмотря на значительную распространённость СРК, единый механизм его возникновения до настоящего времени не определён. Предполагается, что развитию заболевания могут способствовать наследственные особенности, ранее перенесённые кишечные инфекции, индивидуальная непереносимость отдельных пищевых продуктов, приём антибиотиков, длительное психоэмоциональное напряжение и неблагоприятные психосоциальные факторы [3].

Важное место в патогенезе СРК отводится изменениям кишечной микробиоты, которые могут формироваться под воздействием перечисленных факторов. Согласно данным ряда исследований, у пациентов с СРК нередко отмечаются уменьшение разнообразия микроорганизмов и изменение баланса между нормальной комменсальной флорой и условно-патогенными бактериями [5]. В ряде работ показано увеличение доли представителей *Proteobacteria*, в том числе *Veillonella*, а также отдельных микроорганизмов типа *Firmicutes*. Одновременно может наблюдаться снижение количества или метаболической активности некоторых штаммов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [11].

Состав микробиоты толстой кишки при СРК также может различаться в зависимости от клинического варианта заболевания и характера моторных нарушений. При форме с преобладанием диареи (СРК-Д) описано уменьшение содержания микроорганизмов, относящихся к семействам *Ruminococcaceae*, *Erysipelotrichaceae* и *Methanobacteriaceae* [7,14]. При варианте СРК с запором (СРК-З), напротив, чаще выявляются метанпродуцирующие микроорганизмы, ассоциированные с представителями *Clostridiales* и *Prevotella*. В процессе их метаболизма водород используется для образования метана, а повышение его продукции рассматривается как один из факторов, способных замедлять кишечный транзит и поддерживать склонность к запорам [12,14].

Также установлена связь между выраженностью абдоминального болевого синдрома и снижением разнообразия кишечной микробиоты. При этом отмечается изменение соотношения между *Methanobacteriales* и *Bacteroides* с преобладанием последних [8]. У пациентов с СРК описано и снижение количества *Bifidobacterium*, а также представителей

Clostridiales, *Ruminococcaceae* и *Erysipelotrichaceae*, участвующих в продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). Недостаточное образование КЦЖК может приводить к нарушению энергетического обмена в колоноцитах, повышению проницаемости кишечного барьера и поддержанию воспалительных процессов [5].

Таким образом, изменения кишечной микробиоты рассматриваются как один из важных компонентов патогенеза СРК, что делает микробиом потенциальной мишенью для терапевтического воздействия. Эффективность применения пробиотиков у пациентов с СРК подтверждена рядом рандомизированных клинических исследований, что дополнительно указывает на значимость микробиотических нарушений в развитии заболевания [9,10]. Согласно современным клиническим рекомендациям, применение пробиотиков может оказывать положительное влияние на течение СРК и способствовать уменьшению выраженности отдельных его проявлений, особенно метеоризма и чувства вздутия живота [4,6,10].

При выборе пробиотического препарата важно учитывать не только вид микроорганизма, но и конкретный штамм, а также клинический вариант заболевания. Так, *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 продемонстрировал способность ускорять кишечный транзит и способствовать нормализации частоты дефекации у пациентов с СРК, протекающим преимущественно с запором. Применение *Bifidobacterium infantis* 35 624 связывают с уменьшением абдоминальной боли и вздутия живота, а также с благоприятным влиянием на моторную функцию кишечника независимо от характера её нарушения [8]. Кроме того, показано, что применение отдельных пробиотических штаммов способно модулировать активность структур головного мозга, вовлеченных в обработку висцеральной чувствительности, что подтверждает значимость оси «кишечник–мозг» в патогенезе СРК [13].

Современные способы коррекции состава кишечной микробиоты

Учитывая значимость нарушений кишечной микробиоты в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта, восстановление её нормального состава и функциональной активности рассматривается как важное направление профилактики и комплексной терапии. Для коррекции микробиоценоза кишечника применяются различные методы. К ним относятся изменение характера питания, мероприятия, направленные на ограничение избыточного роста патогенной и условно-патогенной флоры с использованием антибактериальных средств, кишечных антисептиков, энтеросорбентов и бактериофагов. Отдельное место занимают средства, способствующие поддержанию и восстановлению нормальной микробиоты, в частности пробиотики, пребиотики, синбиотики и метабиотики.

Одним из научно обоснованных способов коррекции дисбиотических нарушений является использование пребиотиков, способных избирательно стимулировать рост и метаболическую активность представителей собственной комменсальной микробиоты кишечника. Особое место среди пребиотических компонентов занимают пищевые волокна. Помимо влияния на микробиоту, они увеличивают объем пищи и снижают энергетическую плотность рациона, участвуют в регуляции моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта, а также оказывают благоприятное влияние на показатели липидного и углеводного обмена.

Важное физиологическое значение имеет бактериальная ферментация пищевых волокон с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). Последние служат одним из основных энергетических субстратов для колоноцитов, поддерживают процессы восстановления слизистой оболочки кишечника и способствуют сохранению целостности кишечного барьера. Снижение продукции КЦЖК может сопровождаться нарушением метаболизма эпителиальных клеток и повышением проницаемости слизистой оболочки, что рассматривается как один из механизмов, участвующих в развитии как функциональной, так и органической патологии пищеварительного тракта [1,3,5].

Вместе с тем широкое применение пищевых волокон при заболеваниях кишечника в повседневной клинической практике может ограничиваться их переносимостью. Особенно это касается отдельных видов нерастворимых пищевых волокон, употребление которых у чувствительных пациентов способно сопровождаться усилением абдоминального дискомфорта, болевого синдрома и метеоризма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние десятилетия представления о значении микробиома пищеварительного тракта существенно изменились. Накопленные данные позволили по-новому оценить его участие в поддержании гомеостаза и формировании различных заболеваний. Вместе с тем несмотря на быстрое расширение научных знаний в этой области, многие аспекты взаимодействия кишечной микробиоты с организмом человека по-прежнему остаются недостаточно изученными.

Современные исследования убедительно свидетельствуют о том, что нарушения состава и функциональной активности кишечной микробиоты могут быть связаны с возникновением широкого круга заболеваний кишечника, включая как функциональные расстройства, так и органическую патологию. Для дисбиотических состояний обычно характерно уменьшение доли представителей нормальной комменсальной флоры на фоне относительного увеличения количества условно-патогенных микроорганизмов. Вместе с тем участие микробиоты в патогенезе кишечных заболеваний не ограничивается простым

изменением ее количественного состава. Эти процессы включают сложное взаимодействие микробных, иммунных, метаболических и барьерных механизмов, многие аспекты которых до настоящего времени остаются предметом дальнейшего изучения.

Одним из перспективных направлений коррекции кишечного микробиоценоза считается применение пребиотиков, способствующих избирательной стимуляции роста и метаболической активности полезных представителей микробиоты. Значимое место среди них занимают пищевые волокна. Особый интерес представляют частично гидролизованные пищевые волокна, которые характеризуются хорошей переносимостью и могут использоваться в течение длительного времени. Их клиническая эффективность изучалась в ряде работ, включая рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедов, В. А. Современные методы реабилитации пациентов с синдромом раздраженного кишечника / В. А. Ахмедов, И. Н. Орлов, О. В. Гаус // *Терапия*. – 2017. – № 3 (13). – С. 49–55.
2. Гаус О.В., Беляков Д.Г. Современные взгляды на роль кишечной микробиоты в формировании патологии кишечника. *РМЖ*. 2021;4:10–16.
3. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника / В. Т. Ивашкин, Ю. А. Шельгин, Е. К. Баранская [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2017. – Т. 27, № 5. – С. 76–93. – DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93.
4. Ивашкин, В. Т. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, Д. И. Абдулганиева [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2020. – Т. 30, № 2. – С. 76–89. – DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-76-89.
5. Маев, И. В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV / И. В. Маев, С. В. Черемушкин, Ю. А. Кучерявый, Н. В. Черемушкина // *Consilium Medicum*. – 2016. – Т. 18, № 8. – С. 79–85..
6. Шептулин, А. А. Сравнительная оценка американских, немецких, французских и российских рекомендаций по ведению больных с синдромом раздраженного кишечника / А. А. Шептулин, М. А. Визе-Хрипунова // *Российский журнал*

- гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 2. – С. 43–49. – DOI: 10.22416/1382-4376-2016-5-99-103..
7. Carroll I.M., Ringel-Kulka T., Siddle J.P., Ringel Y. Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(6):521-530. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01891.x.
 8. Jandhyala S.M., Talukdar R., Subramanyam C. et al. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015;21(29):8787-8803. DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
 9. Öhman L., Simrén M. Intestinal microbiota and its role in irritable bowel syndrome (IBS). *Curr Gastroenterol Rep.* 2013;15(5):323. DOI: 10.1007/s11894-013-0323-7.
 10. Öhman L., Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(3):163–173. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.4.
 11. Tana C., Umesaki Y., Imaoka A. et al. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(5):512–519. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01427.x.
 12. Tap J., Derrien M., Törnblom H. et al. Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2017;152(1):111-123. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.049.
 13. Tillisch K., Labus J., Kilpatrick L. et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology.* 2013;144(7):1394–1401. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.043.
 14. Vandeputte D., Falony G., Vieira-Silva S. et al. Stool consistency is strongly associated with gut microbiota richness and composition, enterotypes and bacterial growth rates. *Gut.* 2015;65(1):57-62. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309618.
-