

# Кишечный микробиом как особый орган

Ю. О. Шульпекова

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

## The intestinal microbiome as a separate organ

Yu. O. Shulpekova

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Цель обзора.** На основании современных публикаций рассмотреть функции, которые выполняют кишечные бактерии как часть организма «хозяина», рассмотреть взаимодействие бактерий с макроорганизмом, напоминающее по характеру межклеточную кооперацию.

**Основные положения.** Кишечный микробиом объединяет порядка  $10^{14}$  микроорганизмов, более 99% генетического материала микробиома принадлежит бактериям. У здоровых людей выделены три основных энтеротипа (по характеру доминирующих видов). Состав микрофлоры тонкой кишки изучен значительно хуже, чем толстой кишки. Вследствие различия способов забора материала для исследований трудно делать однозначные выводы о роли микрофлоры в патогенезе заболеваний. Анализ последовательного клонирования 16S рибосомальной РНК обладает наибольшей информативностью среди современных методов. Взаимодействие бактерий с организмом «хозяина» напоминает кооперацию обычных клеток и может осуществляться за счет рецепторного контакта, паракринных и гуморальных механизмов, а также благодаря фагоцитозу и эндоцитозу.

Микробы продуцируют гормоноподобные вещества, аналоги факторов роста и нейромедиаторов, что определяет двустороннее взаимодействие микрофлоры с центральной нервной системой и ее активную роль в обмене веществ. Микробиом динамично реагирует на изменения во внешней среде, в том числе стрессовые события. Весьма

**The aim of review.** To discuss functions of intestinal bacteria as a part of the «host» body basing on the present-time publications, to consider interaction of bacteria with macroorganism, which reminds intercellular cooperation by its nature.

**Key points.** Intestinal microbiome encompasses about  $10^{14}$  microorganisms, over 99% of microbiome genetic material belong to bacteria. In healthy people three basic enterotypes (according to the type of dominating species) are defined. The pattern of small intestine microflora is studied much poorly, than that of the large intestine. Due to difference in sampling methods it is difficult to draw clear-cut conclusions on microflora role in pathogenesis for scientific investigations. Analysis of sequential cloning of 16S ribosomal RNA possesses the highest information value of all up-to-date methods. Interaction of bacteria with the «host» reminds cooperation of usual cells and can be carried out due to receptor binding, paracrine and humoral pathways, as well as due to phagocytosis and endocytosis.

Microbes produce hormone-like substances, analogues of growth factors and neurotransmitters that determine two-way interaction of microflora with the central nervous system and its active metabolic role. The microbiome dynamically reacts to environmental changes, including stress. Studing of intestinal microbiome impact in development of visceral hypersensitivity, regulation of intestinal motility and sensitivity is quite promising trend.

**Key words:** intestinal microbiome, signal molecules, visceral hypersensitivity, peristaltic disorders.

Шульпекова Юлия Олеговна — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: Juliash@mail333.com; Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Shulpekova Yulia O — lecturer, chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: Juliash@mail333.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

перспективное направление – изучение роли кишечного микробиома в развитии висцеральной гиперчувствительности, регуляции кишечной моторики и чувствительности.

**Ключевые слова:** кишечный микробиом, сигнальные молекулы, висцеральная гиперчувствительность, нарушения перистальтики.

Кишечный микробиом (совокупность микробов, населяющих желудочно-кишечный тракт) объединяет порядка  $10^{14}$  микроорганизмов, это число в 10 раз превышает количество клеток организма «хозяина». И хотя общая масса микробов в 20 раз меньше массы человека, содержание активных микробных генов в 350 раз выше такового в организме «хозяина». Более 99% генов принадлежит бактериям. Мощный генетический аппарат и многообразие функций микробов с полным правом дает основание рассматривать микробиом как особый орган или «суперорганизм» [2, 3, 4].

Проект «Микробиом человека» (Human Microbiome Project), запущенный в США в 2006 г., призван определить генетическую идентичность представителей микрофлоры, населяющей наш организм (полость рта, носа, кожу, кишечник) и проанализировать изменения микробного состава в зависимости от характера питания и возраста. В Европе с 2008 г. работает проект «Метагеномика желудочно-кишечного тракта человека» (Metagenomics of the Human Intestinal Tract, MetaHIT). Российская академия наук вступила в Международный консорциум «Микробиом человека» (The International Human Microbiome Consortium), занимающийся изучением генома микрофлоры человека.

В кишечнике человека выделено 1000–1150 видов бактерий — как минимум 160 видов у каждого индивидуума. В целом в кишечнике здоровых людей преобладают бактерии трех групп.

- Группа *Firmicutes*, к ней, в частности, относятся классы *Clostridia* (в них выделяется семейство *Ruminococcus*), *Bacillus* (к ним принадлежат семейства *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*), *Mollicuta* (в них выделяется семейство *Mycoplasma*).

- Группа *Bacteroides*.

- Группа *Actinobacteria* (сюда включено семейство *Bifidobacteria*).

Основная масса бактерий этих групп принимает активное участие в метаболизме углеводов, желчных кислот, белков и угнетает развитие патогенной микрофлоры.

Состав микрофлоры тонкой кишки недостаточно изучен из-за трудностей забора материала, он отличается меньшей плотностью и меньшим видо-

вым разнообразием, преобладают микробы кластеров *Bacteroidetes*, *Escherichia*, *Clostridium*.

Несмотря на заметные индивидуальные различия, у здоровых людей выделяется основное «ядро»-энтеротип, состоящее из доминирующих видов. У населения Америки, Европы, Японии определены три основных энтеротипа:

- преобладание рода *Bacteroides* — энтеротип 1,

- преобладание рода *Prevotella* — энтеротип 2,

- преобладание рода *Ruminococcus* — энтеротип 3.

Сходные энтеротипы выявлены и у населения Китая.

Знание энтеротипа позволяет предположить, каким заболеваниям подвержен человек. Бактерии рода *Bacteroides* активно метаболизируют углеводы, что снижает риск ожирения, синтезируют витамины С, В<sub>2</sub>, В<sub>5</sub> и Н. *Prevotella* существенно влияют на слой слизи и могут вызывать ее деградацию. *Ruminococcus* стимулируют всасывание углеводов, вырабатывают фолиевую кислоту и витамин В<sub>1</sub>.

Тип постоянного питания может быть основным определяющим факторов энтеротипа. Энтеротип 1 в большей степени характерен для людей, употребляющих большее количество мясной пищи, энтеротип 2 — растительной пищи.

Микрофлора кишечника содержится в просвете и образует биопленки на поверхности эпителия. Биопленки, по всей видимости, наиболее тесно связаны с организмом «хозяина», здесь идет своеобразный «диалог» микрофлоры и макроорганизма. Регуляция состава микробов путем конкуренции за адгезию, источники питания, выработки антибиотикоподобных веществ происходит преимущественно в биопленках. Представляется, что бактерии в составе биопленок в меньшей степени подвержены изменениям факторов внешней среды, состава просветного содержимого и скорости кишечного транзита.

Поскольку большая часть исследований проводилась с забором образцов кала, а не биоптатов слизистой оболочки, трудно делать однозначные выводы о нормальном составе и функциях кишечной микрофлоры и ее роли в патогенезе заболеваний. Принципиально важно учитывать, какие

методы применялись для определения состава микрофлоры — культуральный или генетический (анализ последовательного клонирования 16S рибосомальной РНК). Последний обладает несравненно большей информативностью и позволяет выявлять наличие микробов, не поддающихся культивированию.

В формировании биопленки важное место занимают сигнальные молекулы бактерий — молекулы «коммуникации», вызывающие скопление микроорганизмов и активацию определенных генов. К таким молекулам относятся N-ацилгомосеринлактоны (у грамотрицательных бактерий) и олигопептиды (у грамположительных). Множество бактерий действует как многоклеточный организм (это явление называют «чувством кворума»), что способствует сохранению и нарастанию бактериальной популяции.

На формирование кишечного микробиома и риск развития тех или иных заболеваний существенно влияют образ жизни и питание, особенно в перинатальном периоде и раннем детстве. Эти различия закрепляются после 3-летнего возраста. Значительно отличаются видовой состав и функциональные последовательности генов микрофлоры у жителей США, Венесуэлы и африканской страны Малави.

За счет нарушенного формирования микробиома рождение посредством кесарева сечения и искусственное вскармливание повышают риск аллергических заболеваний. Грудное вскармливание обеспечивает ребенка идеальными пребиотиками — олигосахаридами и способствует заселению кишечника ребенка бифидобактериями, проникающими в молоко из кишечника матери. Материнское молоко содержит факторы иммунной защиты (иммуноглобулин А, антимикробные факторы и лейкоциты), а также факторы иммунологической толерантности (в частности, трансформирующий фактор роста-β). Присутствие в окружающей среде тех или иных домашних животных также может влиять на формирование кишечного микробиома ребенка и на его разнообразие и, возможно, способствует развитию иммунологической толерантности [13, 18].

Микробиом представляет собой своеобразный буфер между телом и окружающей средой. Вызывает огромный интерес взаимодействие кишечных бактерий с организмом «хозяина» и их роль в регуляции гомеостаза. Исследования показывают, что такое взаимодействие напoминает кооперацию обычных клеток и может осуществляться за счет рецепторного контакта, паракринных и гуморальных механизмов, а также благодаря фагоцитозу и эндоцитозу.

При фагоцитозе и эндоцитозе может происходить обмен клеточным материалом, в результате которого микробы приобретают антигены и рецепторы «хозяина», что вызывает иммунологическую

толерантность. С другой стороны, клетки «хозяина» могут приобретать антигены бактерий.

Судя по всему, микробиом динамично реагирует на изменения во внешней среде, меняя свой состав и активность, и передает сигналы клеткам «хозяина».

**Рецепторный контакт.** В условиях сохраненного кишечного барьера лишь небольшая часть бактерий вступает в рецепторный контакт с эпителиоцитами, отростками дендритных клеток, выступающих в просвет, а также с иммуннокомпетентными клетками слизистой оболочки (путем пиноцитоза бактерии проникают через цитоплазму специализированных М-клеток пейеровых бляшек).

Рецепторы клеток «хозяина», воспринимающие сигналы микробиома, достаточно хорошо изучены.

- **Толл-подобные рецепторы (TLR)** распознают характерные структуры микробов и активируют звенья врожденного иммунитета. У человека описано 10 толл-подобных рецепторов. Например, TLR2 связывается с гликолипидами, пептидогликанами бактерий, зимозаном грибов, TLR3 — с двухцепочечной РНК вирусов, TLR4 — с компонентом стенки грамотрицательных бактерий (липополисахаридом). Активация TLR сопровождается развитием воспалительного ответа.

- **Nod-подобные цитоплазматические рецепторы**, так называемые образ-распознающие рецепторы — PRR (от *англ.* pattern-recognition receptors) контактируют с мурамил-дипептидом. Активация Nod-подобных рецепторов ведет к образованию инфламасом — особых белковых комплексов в макрофагах и нейтрофилах, которые приводят к запуску реакций врожденного иммунитета.

При нарушении целостности барьера интенсивность рецепторных взаимодействий нарастает, что приводит к развитию воспаления разной выраженности — от минимальных градаций при *синдроме раздраженного кишечника* (СРК) до интенсивного при язвенном колите и тяжелых инфекциях.

**Паракринное и гуморальное взаимодействие бактерий** между собой и с клетками «хозяина» осуществляется посредством гормоноподобных веществ (пептидов и моноаминов — аналогов эпидермального фактора роста), инсулина, динорфинов, цитокинов, норадреналина, серотонина. Бактерии, очевидно, вырабатывают также пептидоподобные молекулы — серотонин-, соматостатин-, холецистокинин-, кортикотропин-релизинг-гормон (эти функции еще недостаточно охарактеризованы).

Как уже указывалось, важную роль играют и малые сигнальные молекулы — N-ацилгомосеринлактоны и олигопептиды. Сходством с норадренергической системой эукариотов обладает сигнальная молекула бактерий аутоиндуктор-3, которая связывается с бактериальным рецептором QseC. Это взаимодействие ведет к нарастанию

активности генов, ответственных за вирулентность бактерий.

«Чувство кворума» в биопленке регулирует активность генов бактерий не только в ответ на сигналы «соседей», но и на сигналы «хозяина». Это регулирует метаболическую активность, подвижность и патогенные свойства бактерий.

Наиболее интересные аспекты современной гастроэнтерологии — это изучение роли кишечной микробиоты в регуляции деятельности *центральной нервной системы* (ЦНС) и общего метаболизма. Кишечная микрофлора взаимодействует с ЦНС посредством иммунных, гуморальных и нервных механизмов; указанная связь является двусторонней. Сходство медиаторов нервной системы человека и сигнальных молекул бактерий как нельзя лучше подчеркивает важность диалога «хозяина» со своим микробиомом. Есть основания полагать, что нарушения в этой цепи играют роль в патогенезе функциональных желудочно-кишечных расстройств и нервно-психических расстройств (аутизма, тревоги, депрессии, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона) [15, 19].

**Воздействие со стороны ЦНС на кишечную микробиоту** осуществляется посредством автономной нервной системы, которая регулирует моторику, секрецию и иммунную защиту. Расстройства перистальтики изменяют доступ питательных веществ — пребиотиков — к микроорганизмам и внутрипросветный pH. Нарушения мигрирующего моторного комплекса способствует развитию избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

Изменение секреции слизи — важного компонента биопленки — также может способствовать изменению состава микрофлоры. Автономная иннервация влияет на взаимодействие макрофагов и мастоцитов с микробами. В условиях стресса усиливается проницаемость кишечного барьера, и антигены вызывают иммунный ответ в слизистой оболочке — активацию глиальных клеток и мастоцитов, гиперпродукцию интерферона- $\gamma$ , подавление экспрессии белков межклеточных контактов.

При стрессе, сопровождающемся активацией вагуса, наблюдается целый ряд изменений, которые могут существенно повлиять на микробный состав кишечника: повышаются выработка анти-микробных пептидов ( $\alpha$ -дефензинов) клетками Панета и секреция катехоламинов, серотонина, динорфинов, цитокинов нейронами, иммунными и enteroхромаффинными клетками. Может происходить выброс медиаторов тучных клеток — триптазы, гистамина, серотонина, кортикотропин-рилизинг-фактора.

Поразителен факт, что эти медиаторы не только влияют на перистальтику и болевую чувствительность, но и регулируют активность генов микроорганизмов. Установлено, что в условиях хирур-

гической травмы норадреналин заметно повышает патогенные свойства *Pseudomonas aeruginosa*, стресс усиливает вирулентность *Campylobacter jejuni*, удлиняет течение инфекционного гастроэнтерита и повышает вероятность развития постинфекционного СРК [21].

В экспериментах на животных показано, что различные типы психологического стресса влияют на состав микрофлоры как у взрослых особей, так и в период новорожденности. При разлучении новорожденных грызунов с матерью отмечается уменьшение содержания лактобацилл, что сопровождается тревогой, повышением риска оппортунистических инфекций и склонностью к ускорению перистальтики.

Перспективно изучение роли головного мозга в регуляции висцеральной чувствительности путем влияния на микробиоту. Большая часть исследований проводилась с образцами кала, тогда как более точные результаты могло бы дать изучение кишечных биопленок.

**Воздействие микробов на желудочно-кишечный тракт и ЦНС.** Микробиота кишечника способна «управлять» моторикой кишечника наравне с нервной системой. *Bifidobacterium bifidum* и *Lactobacillus acidophilus* усиливают пропульсивную моторику, *Escherichia* spp. ее угнетают [16].

В лечении запоров эффективность и безопасность показали функциональные продукты питания на основе кисломолочных продуктов с добавлением лечебных микроорганизмов *Bifidobacterium animalis (lactis)* DN-173010 (коммерческое название штамма *ActiRegularis*) [12, 17, 20, 22]. Бифидумбактерии этого штамма достаточно устойчивы к действию кислотного и желчного барьера: большая часть бактерий достигает толстой кишки в неизменном виде, где оказывает умеренное послабляющее действие благодаря повышению моторики.

В рандомизированном слепом исследовании в параллельных группах изучалось влияние молочного продукта, содержащего *Bifidobacterium lactis* DN-173-010, на выраженность вздутия живота на фоне запора с замедленным транзитом. В качестве контроля использовался другой кисломолочный продукт. Продолжительность лечения составила 4 нед. На фоне применения продукта, содержащего *Bifidobacterium lactis* DN-173-010, отмечалось существенное уменьшение доли пациентов, испытывавших «максимальное» ощущение распирания в животе (среднее различие с группой контроля составило  $-39\%$ ,  $p=0,02$ ), а также тенденция к снижению среднего показателя объема живота ( $-1,52$  см,  $p=0,096$ ). В этой же группе сократилось время пассажа содержимого от ротовой полости до слепой кишки ( $-1,2$  ч,  $p=0,049$ ) и время транзита по толстой кишке ( $-12,2$  ч,  $p=0,026$ ). Общая оценка выраженности симптомов

в группе получавших продукт с *Bifidobacterium lactis* DN-173–010 уменьшилась на 0,5 балла ( $p=0,032$ ) [5].

В исследовании Y.X. Yang и соавт. изучалась эффективность кисломолочного продукта, содержащего *Bifidobacterium lactis* DN-173–010 и йогуртовые штаммы — BIO (R), в лечении запора у 135 женщин, которым рекомендовался прием 100 г исследуемого кисломолочного продукта или 100 г кисломолочного продукта, содержащего убитые бактерии (группа контроля) в течение 2 нед. После первой и второй недель приема продукта в обеих группах существенно возросла частота дефекации, улучшилась консистенция стула. В группе принимавших кисломолочный продукт, содержащий живые *Bifidobacterium lactis* DN-173–010, эффект был достоверно более выраженным [28].

Короткоцепочечные жирные кислоты (бутират, ацетат и др.) и хемоаттрактанты, вырабатываемые бактериями, влияют на нейроны кишечника. Изменения состава микробиоты ведут к нарушениям моторики и секреции — запору или диарее; в свою очередь, это сказывается на составе микрофлоры за счет изменения доставки питательной среды и pH [1].

Сигнальная молекула — аутоиндуктор 3 связывается с  $\alpha 2$ -адренорецепторами на щеточной каемке энтероцитов [25, 26]. Стимуляция  $\alpha 2$ -рецепторов ведет к подавлению секреции; вероятно, это играет роль в патогенезе СРК.

Влияние бактерий на моторику и секрецию на местном уровне исследовано достаточно хорошо, воздействие же на нервную систему «на расстоянии» изучено слабо. В условиях повышенной проницаемости сигнальные молекулы бактерий могут вступать во взаимодействие с афферентными нервными окончаниями или клетками-посредниками, роль которых играют энтерохромаффинные клетки.

О влиянии микрофлоры «на расстоянии» на сигнальные процессы в ЦНС и аффективное поведение свидетельствуют результаты исследований на грызунах [6, 8]. Доказана роль микрофлоры в нейропластических процессах в центрах ЦНС, контролирующих эмоции и стрессовые реакции [9]. Применение специфических штаммов кишечных бактерий при экспериментальном колите может оказывать анксиолитический эффект [7]. Согласно данным недавнего исследования, употребление здоровыми женщинами кисломолочного продукта с пробиотиком изменяет активность областей головного мозга, контролирующих эмоции и висцеральную и соматическую чувствительность. Это первая работа, в которой показано, что через действие на микробиом можно изменять функции головного мозга [23].

В моделях на животных установлено, что в отсутствие нормальной кишечной микрофлоры

обмен серотонина в ЦНС нарушается, и это носит практически необратимый характер. Такие открытия весьма актуальны в связи с нарастающей распространенностью аутизма, патогенез которого также связывают с нарушенным обменом серотонина. У больных аутизмом выявлено повышенное содержание *Bacteroides* и снижение концентрации *Firmicutes*, уменьшение количества бифидобактерий [10].

#### Микрофлора и метаболический синдром.

Проявления метаболического синдрома связывают с системным воспалением низких градаций. Роль микрофлоры в происхождении ожирения может сводиться как минимум к двум аспектам:

- дополнительному извлечению энергии из неперевариваемой части пищи (внесение до 10% дополнительных калорий с поступающими в кровь короткоцепочечными жирными кислотами и повышенный синтез триглицеридов в печени);

- поддержанию системной воспалительной реакции за счет повышенного поступления липополисахарида бактерий — эндотоксинемии.

Кроме того, определенные микробы могут подавлять экспрессию в кишечном содержимом белка адиноцитов, индуцируемого голоданием (Fiaf), который проявляет свойства ингибитора липопротеинлипазы. Недостаток этого белка влечет повышение активности липопротеинлипазы адиноцитов и отложение выделяющихся из печени триглицеридов в жировой ткани. Начало активному изучению роли микрофлоры в патогенезе метаболического синдрома было положено экспериментом на мышах, в котором продемонстрировано, что ожирение ассоциировано с повышенным содержанием микробов группы *Firmicutes* и уменьшением уровня *Bacteroides* [14].

Результаты многих исследований указывают, что для лиц с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа характерны глубокие изменения состава кишечной микрофлоры, в частности уменьшение содержания видов, активно вырабатывающих бутират, — *Roseburia intestinalis* и *Faecalibacterium prausnitzii*. По всей вероятности, бутират обладает противодиабетическим действием [24]. Низкая вариабельность состава микрофлоры рассматривается как возможный предиктор отсутствия эффекта от лечения ожирения диетой.

Исследования, которые продолжаются в данном направлении, преследуют цель поиска мишеней для коррекции обменных процессов, одной из потенциальных лечебных стратегий служит применение *Akkermansia muciniphila*, проявляющей антидиабетический эффект. Назначение пребиотиков грызунам с генетически детерминированным ожирением и сахарным диабетом способствует уменьшению *Firmicutes* и увеличению *Bacteroides*; отмечено повышение чувствительности к инсулину, лептину и изменение активности энтероэндокринных клеток [11].

Изучается характер изменения микробиоты при трофологической недостаточности, воспалительных заболеваниях кишечника, аллергических болезнях. Заслуживает внимания такой метод лечения, как трансплантация фекальной микрофлоры от здорового донора. Этот метод особенно рекомендовал себя в лечении рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile*. Последние рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов допускают проведение трансплантации фекальной микрофлоры после третьего рецидива *Clostridium difficile* в случае неэффективности ванкомицина [22].

Проявляется интерес к трансплантации микрофлоры при других болезнях. Полагают, что в некоторых ситуациях эта мера позволит избежать назначения лекарственных средств. При

трансплантации кала от здоровых доноров пациентам с метаболическим синдромом выявлено повышение чувствительности периферических тканей к инсулину и увеличение видового разнообразия микробиоты [6, 27]. Ограниченность применения метода трансплантации объясняется недостаточностью отработанной процедурой скрининга доноров и слабой изученностью самого метода.

Сегодня накоплен солидный фактический материал, свидетельствующий о несомненном влиянии кишечного микробиома на иммунитет и барьерные функции кишечника, пищеварение, обмен веществ, системное воспаление. Можно с полным правом утверждать, что микробиом «ведет диалог» со всем организмом и посылает нам сигналы, которые еще предстоит расшифровать.

#### Список литературы

- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. М.: ГЭОТАР-Медиа 2002:58-63.
- Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Sklyanskaya O.A. Syndrome of diarrhea. M.: GEOTAR-Media 2002:58-63.
- Кучумова С.Ю., Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011; 21(5): 5-9.
- Kuchumova S.Yu., Poluyektova Ye.A., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Physiological role of intestinal microflora. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2011; 21(5):5-9.
- Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю., Шифрин О.С., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Патогенетическое значение изменений кишечной микрофлоры у больных с синдромом раздраженного кишечника и возможности их коррекции. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(3):89-97.
- Poluyektova Ye.A., Kuchumova S.Yu., Shifrin O.S., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Pathogenic role of intestinal microflora changes in patients with irritable bowel syndrome and treatment options. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24(3):89-97.
- Полуэктова Е.А., Ляшенко О.С., Шифрин О.С., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(5):85-91.
- Poluyektova Ye.A., Lyashenko O.S., Shifrin O.S., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. The modern methods of human gut microflora studying. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24(5):85-91.
- Agrawal A., Houghton L.A., Morris J., Reilly B., Guyonnet D., Goupil Feuillerat N., et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173-010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29(1):104-14.
- Bercik P., Denou E., Collins J., Jackson W., Lu J., Jury J., et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. Gastroenterology 2011; 141(2):599-609.
- Bercik P., Park A.J., Sinclair D. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. Neurogastroenterol Motil 2011; 23(12):1132-9.
- Cryan J.F., Dinan T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. Nat Rev Neurosci 2012; 13(10):701-12.
- Diaz Heijtz R., Wang S., Anuar F. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. Proc Natl Acad Sci U S A 2011; 108(7):3047-52.
- Dore O., Simren M., Butt L., Guarner F. Hot topics in gut microbiota. United European Gastroenterol J 2013; 1(5):311-8.
- Everard A., Lazarevic V., Derrien M., Girard M., Muccioli G.G., Neyrinck A.M., et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. Diabetes 2011; 60(11):2775-86.
- Guyonnet D., Chassany O., Ducrotte P., Picard C., Mouret M., Mercier C.H., Matuchansky C. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26(3):475-86.
- Konya T., Koster B., Maughan H., Escobar M., Azad M.B., Guttman D.S., et al. Associations between bacterial communities of house dust and infant gut. Environ Res 2014; 131:25-30.
- Ley R.E., Bäckhed F., Turnbaugh P., Lozupone C.A., Knight R.D., Gordon J.I. Obesity alters gut microbial ecology. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102(31):11070-5.
- Mayer E.A., Tillisch K. The Brain-gut axis in abdominal pain syndromes. Ann Rev Med 2011; 62:381-96.
- Mazmanian S.K., Round J.L., Kasper D.L. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. Nature 2008; 453:620-5.
- Meance S., Cayuela C., Raimondi A., Turchet P., Lucas C., Antoine J.-M. Recent advance in the use of functional foods: Effect of the commercial fermented milk with *Bifidobacterium animalis* strain DN-173 010 and yogurt strains on gut transit time in the elderly. Microb Ecology Health Dis 2003; 15:15-22.
- Olivares M., Albrecht S., De Palma G., Ferrer M.D., Castillejo G., Schols H.A., Sanz Y. Human milk composition differs in healthy mothers and mothers with celiac disease. Eur J Nutr 2014. Интернет-страница <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- Rhee S.H., Pothoulakis C., Mayer E.A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009; 6(5):306-14.
- Rochet V., Rigottier-Gois L., Ledaire A., Andrieux C., Sutren M., Rabot S., et al. Survival of *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 in the Faecal Microbiota after Administration in Lyophilised Form or in Fermented Product – A randomised study in healthy adults. J Mol Microbiol Biotechnol 2008; 14(1-3):128-36.

21. *Spiller R., Lam C.* An Update on post-infectious irritable bowel syndrome: Role of genetics, immune activation, serotonin and altered microbiome. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18(3):258-68.
22. *Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G., Ananthakrishnan A.N., Curry S.R., Gilligan P.H., et al.* Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(4):478-98.
23. *Tabbers M.M., Chmielewska A., Roseboom M.G., Boudet C., Perrin C., Szajewska H., Benninga M.A.* Effect of the consumption of a fermented dairy product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on constipation in childhood: a multicentre randomised controlled trial (NTRTC:1571). *BMC Pediatr* 2009; 9:22.
24. *Tillisch K., Labus J., Kilpatrick L.* Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 2013; 144(7):1394-401.
25. *Tilg H., Moschen A.R.* Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut* 2014; 63(9):1513-21.
26. *Valet P., Senard J.M., Devedjian J.C., Planat V., Salomon R., Voisin T., et al.* Characterization and distribution of alpha 2-adrenergic receptors in the human intestinal mucosa. *J Clin Invest* 1993; 91:2049-55.
27. *Vrieze A., van Nood E., Holleman F., Salojärvi J., Kootte R.S., Bartelsman J.F., et al.* Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143(4):913-6.
28. *Yang Y.X., He M., Hu G., Wei J., Pages P., Yang X.H., Bourdu-Naturel S.* Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 on Chinese constipated women. *World J Gastroenterol* 2008; 14(40):6237-43.

РЖГГК № 6 2014