

Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции

Ю.С. Карпеева¹, В.П. Новикова¹, А.И. Хавкин², Т.А. Ковтун³, Д.В. Макаркин³, О.Б. Федотова⁴¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;³АО «ПРОГРЕСС», Москва, Россия;⁴ФГАНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт молочной промышленности», Москва, Россия

Microbiota and human diseases: dietary correction

Yu.S. Karpeeva¹, V.P. Novikova¹, A.I. Khavkin², T.A. Kovtun³, D.V. Makarkin³, O.B. Fedotova⁴¹Saint Petersburg State Pediatrics Medical University, Saint Petersburg, Russia²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia³Progress JSC, Moscow, Russia;⁴All-Russian Research Institute of the Dairy Industry, Moscow, Russia

В настоящее время микробиота признана новым «экстракорпоральным органом», который участвует в поддержании гомеостаза нашего организма. Если значение некоторых микроорганизмов уже определено, то роль большинства из них еще не понятна. Исследователи считают, что идентифицировано от 81 до 99% всех микроорганизмов у здоровых взрослых. Малоизученным остается механизм взаимодействия микроорганизмов друг с другом и с организмом человека. Не решен вопрос видового состава микробиоты у новорожденных и детей. В современных реалиях клиническое значение нормальной микрофлоры до конца непонятно. Опубликовано множество сообщений о непосредственной роли микробиоты как триггерного механизма различных заболеваний (атеросклероз, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, хроническая обструктивная болезнь легких, atopические заболевания, депрессия, аутизм и др.) и канцерогенеза. Изучение коммуникативных бактериальных связей может быть использовано в разработке новых лекарственных средств и новых стратегических подходов в лечении.

Ключевые слова: дети, кишечная микробиота и болезни, канцерогенез, микробиота, микробиом кишечника.

Для цитирования: Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 116–125. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125

Today, the microbiota is recognized as a new «extracorporeal body» maintaining homeostasis of our body. The value of some microorganisms has already been determined, but the role of most of them is not yet clear. The researchers believe that 81- 99% of all microorganisms in healthy adults have been already identified. The mechanism of interaction of a consortium of microorganisms with each other and with the human body is not fully clarified yet. The species of the microbiota in newborns and children are not completely identified. In modern realities, the clinical significance of normal microflora is not fully understood. There have been published many reports on the direct role of the microbiota as a trigger mechanism for various diseases (atherosclerosis, obesity, type 2 diabetes mellitus, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, chronic obstructive pulmonary disease, atopical diseases, depression, autism etc.) and carcinogenesis. The study of communicative bacterial connections can be used for the development of new drugs and new strategic approaches to treatment.

Key words: children, intestinal microbiota and diseases, carcinogenesis, microbiota, intestinal microbiome.

For citation: Karpeeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I., Kovtun T.A., Makarkin D.V., Fedotova O.B. Microbiota and human diseases: dietary correction. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(5): 116–125 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125

Человек служит домом для загадочной экосистемы микробов. В настоящее время микробиота признана новым «экстракорпоральным органом»,

который, бесспорно, участвует в поддержании гомеостаза нашего организма. В последние десятилетия реализован ряд крупных проектов, направленных

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Карпеева Юлия Сергеевна — к.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии НИЦ Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3351-6084 e-mail: povetyevaj@yandex.ru

Новикова Валерия Павловна — д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, зав. лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии НИЦ Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0992-1709

194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Хавкин Анатолий Ильич — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела гастроэнте-

рологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7308-7280

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Ковтун Татьяна Анатольевна — к.м.н., мед. советник АО «ПРОГРЕСС», ORCID: 0000-0002-0303-6899

Макаркин Дмитрий Васильевич — к.т.н., дир. департамента инноваций и управления изменениями АО «ПРОГРЕСС», ORCID: 0000-0001-8119-5388

115172 Москва, ул. Гончарная, д. 21

Федотова Ольга Борисовна — д.т.н., ученый секретарь Всероссийского научно-исследовательского института молочной промышленности, ORCID: 0000-0002-7348-6019

115093 Москва, ул. Люсиновская, д. 35, корп. 7

на определение характеристик микрофлоры различных биотопов и выяснения ее роли в формировании здоровья человека. Накопленный материал о патогенетически значимой связи между микробиотой и рядом патологических состояний позволяет говорить о микробиоте как о ключевом факторе. Однако понимание механизмов этой взаимосвязи остается практически на зачаточном уровне.

Цель нашей работы — расширение и обобщение знаний о роли микробиоты в формировании различных хронических заболеваний человека, в том числе желудочно-кишечного тракта. С помощью электронных ресурсов и баз PubMed, UpToDate, Гастроскан, а также ключевых слов «микробиота», «микробиом кишечника», «кишечная микробиота» и «болезни» проводился поиск литературы. За последние 10 лет было найдено более 16 тыс. источников, из них за последние 5 лет — около 4000.

Накопленные знания о микробном сообществе человеческого организма, которыми мы обладаем, позволяют опровергнуть крылатую фразу, что «все болезни от нервов» и сказать, что большинство болезней — от дисбиоза. Микробиота человека многообразна, специфична и индивидуальна. Сейчас она однозначно рассматривается как «скрытый орган», «сверхорган», начинающий свое формирование в утробе матери во время беременности. Затем он продолжает видоизменяться в родах и в дальнейшем зависит от состояния человека, а также окружающей его среды (от типа вскармливания с рождения, типа питания в дальнейшем, приема лекарственных средств, воздействия вредных веществ, места проживания, возраста и т.д.). Этот орган наделен огромным количеством важных для человека функций, таких как участие в пищеварении (расщепление пищевых волокон, синтез пищеварительных ферментов), синтезе витаминов, иммунной защите (синтез иммуноглобулина А и интерферонов), нейтрализации вредных/токсичных соединений, регуляции эндокринной и нервной систем (microbiom-gut-hormone-brain axis), а также в одной из жизненно важных — антиканцерогенной [1–3]. Если полезная роль некоторых микроорганизмов определена, то роль большинства из них еще не понятна. Тем не менее взаимодействие микробной экосистемы и хозяина основано на принципах симбиоза, когда удовлетворены оба партнера. Нормальное функционирование микробиоты позволяет сохранять наше здоровье и для этого нам необходимо заботиться о ней [4].

Долгая и еще не до конца завершенная история изучения микроорганизмов начинается с 1676 г., когда Антони ван Левенгук с помощью своего микроскопа увидел первую бактерию. Однако большинство микроорганизмов не поддаются культивированию в лабораторных условиях, что послужило поводом к развитию метагеномики. К 2018 г. реализован и закончен ряд международных проектов, изу-

чающих видовое многообразие бактерий и набор их генов — HMP, Metahit, Русский метагеном. Это стало возможно с совершенствованием современных молекулярно-генетических технологий и методов секвенирования. В ходе секвенирования определяется нуклеотидная последовательность гена 16S рибосомальной РНК, которая имеется в геномах всех бактерий. Эти исследования открыли более 10 тыс. видов микробов и показали, что набор микробных генов в 100 раз превышает набор генов человеческого организма, а их масса может достигать почти 3% массы тела человека. Исследователи считают, что идентифицировано от 8 до 99% всех микроорганизмов у здоровых взрослых [5]. При этом продолжают поступать новые данные, что создает необходимость пересмотра и реклассификации известных видов [6]. Малоизученным остается механизм взаимодействия микроорганизмов друг с другом и их консорциума с человеческим организмом. И еще один открытый вопрос — видовой состав микробиоты у новорожденных и детей.

Наибольшее количество наиболее важных для человеческого организма бактерий обнаруживается в желудочно-кишечном тракте, а именно в толстой кишке. В ней содержится около 10^{14} КОЕ/мл микроорганизмов, т.е. почти 70% всех микроорганизмов человека. Результаты метагеномных исследований показали, что большая часть микробной популяции кишечника — это бактерии, подразделяющиеся на 4 вида: *Firmicutes* (49–57,2%), *Bacteroidetes* (30%), *Proteobacteria* (2–3%) и *Actinobacteria* (1–2%). Почти 95% *Firmicutes* принадлежит к классу *Clostridia*. Кроме того, в небольшом количестве выделяются *Fusobacteria*, *Spirochaete*, *Verrucomicrobia*. Около 1% микробиоты желудочно-кишечного тракта приходится на грибы (преимущественно *Candida spp.*), вирусы, простейшие, гельминты [3, 7–9].

В тонкой кишке концентрация микроорганизмов меньше, чем в толстой, и составляет 10^3 – 10^5 КОЕ/мл. Основная масса представлена *Actinobacteria*, в небольшом количестве присутствуют *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*. Наименьшая концентрация микроорганизмов — до 10^3 КОЕ/мл — определяется в желудке, что обусловлено агрессивным действием соляной кислоты. Разнообразие видов в большинстве представлено *Lactobacillus*, а также *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Rothia*, *Haemophilus*. Желудок — это среда обитания *Helicobacter pylori*, при обсеменении которым видовой состав меняется. Численность бактерий, особенно *Bacteroidetes*, у позитивных по *H. pylori* пациентов снижается и начинают доминировать *Proteobacteria* [10, 11].

Считается, что пищевод в норме не имеет постоянной (резидентной, облигатной) и разнообразной микрофлоры. Преимущественно это виды, которые попадают со слюной из полости рта: *Firmicutes* (*Clostridium*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*,

Peptococcus, *Lactobacillus*), *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* (типы *Enterobacteriaceae*) и *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*). В качестве основного представителя данного биотопа практически всегда описывают *Streptococcus* [12]. В 2009 г. была предложена классификация микробиоты пищевода с подразделением на микробиоту I и II типа. В I типе преобладают *Firmicutes*, и он ассоциирован с нормальным пищеводом. II тип связан с патологией пищевода и включает *Veillonella*, *Prevotella*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Granulicatella* и *Fusobacterium* [13]. В работе по изучению микробного спектра верхних отделов пищеварительного тракта у подростков и взрослых, проведенной в Тверской государственной медицинской академии с применением бактериологического метода, в 100% случаев в здоровом пищеводе высевались *Staphylococcus*, в 60% — *H. pylori*, в 40% — *Lactobacillus*, в 10–30% — *Bacteroides*, *Enterobacterium*, *Corynebacterium*, *Neisseria* [14]. Ротовая полость — второй биотоп после кишечника по численности и разнообразию микрофлоры. В ней содержатся практически все типы, но преимущество остается за кокками — *Streptococcus*, *Staphylococcus*.

Большое внимание уделяется изучению микробиоты как возможного модулятора различных заболеваний человека. Многие научные работы показали взаимосвязь болезней человека с дисбиотическими процессами в кишечнике как наиболее заселенного (атеросклероз, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, хроническая обструктивная болезнь легких, атопические заболевания, депрессия, аутизм, аутоиммунные заболевания и др.). Для некоторых заболеваний уже определены микробиотные маркеры [15, 16]. Так, ассоциированная с антибиотиками диарея вызвана повышением титра *Clostridium difficile* и *Klebsiella oxytoca*; воспалительные заболевания кишечника — преобладанием *Enterobacteria*, *Proteobacteria*, адгезивной *E. coli* и дефицитом *Clostridium coccoides*, *Faecalibacterium*; синдром раздраженного кишечника — избытком *Cl. coccoides*, *Veillonella*, *Eubacterium rectale* и дефицитом *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*; депрессия ассоциирована с высоким уровнем *Firmicutes* и низким уровнем *Faecalibacterium*; при сахарном диабете происходит уменьшение численности *Firmicutes* (*Clostridiales* spp., *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*, *Roseburia inulinivorans*) и повышение *Bacteroides caccae*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium symbiosum*, *E. coli*, *Lactobacillus*, а при атопическом дерматите увеличивается численность *Staphylococcus aureus* (см. таблицу). Как видно, происходит дисбаланс между *Bacteroidetes* и *Firmicutes* в пользу последних, которые являются «провоспалительными» бактериями [17–21].

Считалось, что к развитию болезни приводят патогенная и условно-патогенная флора. Однако в современных реалиях клиническое значение нормальной микрофлоры до конца непонятно. Так,

появляются работы, которые подрывают нашу веру в абсолютную пользу нормофлоры и указывают на неоднозначную роль этих бактерий для организма. В исследовании, проведенном в Норвегии, анализировали образцы крови у 15 пациентов. *B. longum* была выделена у пациента с абдоминальным фасциитом и миозитом наряду с *Clostridium clostridioforme*, *Bacteroides thetaiotaomicron* и *Bacteroides fragilis*, а у пациента с некротическим кишечником — вместе с *Clostridium glycolyticum*, *Cl. clostridioforme* и *Prevotella*. В свою очередь *Bifidobacterium breve* выделялась у пациента с инфекцией мочеполовых путей [22].

Исследования последних лет изменили длительно существующую парадигму о «стерильности» матки. В работе, проведенной в Италии, показано, что эндометрий контаминирован *Streptococcus* spp., *E. faecalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp. и у более 70% женщин при этом доказан хронический эндометрит [40]. Сходные данные получены в российских исследованиях [8]. В свою очередь хронический эндометрит диагностируется в 60% случаев у женщин с «бесплодием» и привычным невынашиванием беременности. В недавней работе турецких ученых была показана взаимосвязь дисбиоза кишечника и эндометриоза, при котором в просвете прямой кишки доминируют *Escherichia/Shigella* [51]. Таким образом, мы можем говорить о еще одной жизненно-важной функции, в которой, возможно, принимает участие микробиота, — репродуктивной функции.

В то же время, как видно из данных, представленных в таблице, нарушения в консорциуме микроорганизмов коррелируют с онкологическими болезнями, нередко сопровождающимися летальным исходом. Во всем мире заболеваемость раком, особенно органов желудочно-кишечного тракта, не снижается, а сохраняет лидирующие позиции в показателях летальности. Так, рак желудка занимает третье место среди причин смерти от раков всех локализаций. Колоректальный рак занимает третье место по распространенности и четвертое — по причине смерти. Рак пищевода является восьмым наиболее распространенным типом рака, но шестым — в структуре смертности [52]. Возникновение онкологических заболеваний органов желудочно-кишечного тракта ассоциировано со множеством бактерий: *S. bovis*, *B. fragilis*, *E. faecalis*, *Cl. septicum*, *Fusobacterium*, *E. coli* и др. Но только *H. pylori* считается единственной признанной бактерией, вызывающей онкологическое заболевание — рак желудка. Нам необходимо принять эту новую парадигму, в которой микроорганизмы вносят свой вклад не только в здоровье, но и в развитие патологий у человека. За последнее время опубликовано множество сообщений о непосредственной роли микробиоты как пускового механизма различных заболеваний и канцерогенеза [51–54], который многогранен и мало изучен. И даже факторы, нашедшие подтверждение, требуют дальнейшего изучения.

Таблица. Некоторые взаимосвязи (ассоциации) между микроорганизмами и болезнями человека
 Table. Some relationships (associations) between microorganisms and human diseases

Тип	Род	Заболевания
Actinobacteria	<i>Bifidobacterium spp.</i>	Сниженный титр описан при дефиците витамина К, аутизме, СРК, atopических заболеваниях [6], бронхиальной астме [15], колоректальном раке, хронической болезни почек [23, 24] <i>Bifidobacterium longum</i> — при абдоминальном фасциите [22] <i>B. breve</i> — при инфекции мочеполовых путей [22]
	<i>Collinsella intestinalis</i> <i>Collinsella aerofaciens</i> <i>Atopobium parvulum</i> <i>Eggerthella lenta</i> <i>Slackia spp.</i>	<i>Atopobium parvulum</i> — маркер колоректального рака [25] <i>Collinsella aerofaciens</i> — при колоректальном раке [26] Ассоциируются с атеросклерозом [27]
	<i>Corynebacterium spp.</i>	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> — при дифтерии [28] <i>Corynebacterium striatum</i> — при эндокардите, артрите [28] <i>Corynebacterium amycolatum, ulcerans, striatum</i> — при инфекциях кожи и мягких тканей [29] <i>Corynebacterium urealyticum</i> — при больничных инфекциях, циститах, уретритах [30]
	<i>Propionibacterium spp.</i>	Акне, блефарит, эндофтальмит, саркоидоз (<i>Propionibacterium acnes</i>) [31, 32]
	<i>Rhodococcus</i>	При язвенном колите [6, 33]
	<i>Mycobacterium spp.</i>	При язвенном колите [6, 34]
	<i>Rothia</i>	При целиакии [6]
	<i>Clostridium spp.</i>	При ассоциированной с антибиотиками диарее (<i>Cl. difficile</i>), псевдомембранозном колите (<i>Cl. difficile</i>), язвенном колите [35], колоректальном раке (<i>Clostridium septicum</i>), СРК [18], сахарном диабете; повышение титра <i>Clostridium perfringens</i> ассоциируется с рассеянным склерозом [25]
	<i>Lactobacillus spp.</i>	Коррелирует с ожирением; титр уменьшается при ВЗК [6] и сахарном диабете [33], хронической болезни почек [24]; титр <i>Lactobacillus fermentum</i> увеличивается при аденокарциноме пищевода [12]
	<i>Veillonella</i>	При СРК, эзофагите, пищеводе Барретта, титр уменьшается при аденокарциноме пищевода [12], менингите, остеомиелите, пародонтите [36]
Firmicutes	<i>Streptococcus spp.</i>	Ассоциированы с бронхиальной астмой, рассеянным склерозом [37]; титры уменьшаются при болезни Крона и повышаются при колоректальном раке (<i>Streptococcus bovis</i>) [6, 38], атрофическом гастрите, раке желудка; <i>Streptococcus pneumoniae</i> ассоциирован с аденокарциномой пищевода [39]
	<i>Enterococcus spp.</i>	Титры уменьшаются при болезни Крона [38] и повышаются при колоректальном раке [6, 8], бронхиальной астме, ассоциированы с раком легкого, эндометритом [40] <i>Enterococcus faecium, Enterococcus faecalis</i> участвуют в реакции трансплантат против хозяина [41]
	<i>Staphylococcus spp.</i>	Ассоциируются с целиакией и ВЗК [40–42], сепсисом, ринитом, астмой, atopическим дерматитом (<i>S. aureus</i>) [6], ассоциированной с антибиотиками диареей (<i>S. aureus</i>), угревой сыпью, эндометритом [40]
	<i>Dorea spp.</i>	При синдроме метеоризма, СРК [6]
	<i>Lachnospiraceae</i>	Титр повышается при хронической болезни почек [23]; снижение титра ассоциируется с колоректальным раком, сахарном диабете 2-го типа, язвенным колитом [6, 43], атрофическим гастритом и раком желудка, ЖКБ, рассеянным склерозом [44]
	<i>Ruminococcus spp.</i>	Титр повышается при хронической болезни почек [23], СРК [6]; ассоциируются с триглицеридемией, титр снижается при колоректальном раке и ВЗК [45]
	<i>Faecalibacterium</i>	Снижение титра ассоциируется с болезнью Крона [46] и раком кишечника, СРК, сахарным диабетом [18], ЖКБ
	<i>Erysipelotrichi</i>	При колоректальном раке, ожирении, НАЖБП с дефицитом холина [6, 47]
	<i>Tenericutes</i>	Ассоциированы с болезнью Крона [6]

Окончание таблицы

Тип	Род	Заболевания
Bacteroidetes	<i>Bacteroides spp.</i>	Ассоциируются с колоректальным раком [48], бронхиальной астмой (<i>B. fragilis</i>) [15], ВЗК [37], сахарным диабетом, ожирением, НАЖБП (<i>B. thetaiotaomicron</i>) [6]; титр уменьшается при болезни Крона [49]
	<i>Prevotella spp.</i>	Снижение титра ассоциировано с атрофическим гастритом и раком желудка, повышение отмечается при эзофагите, пищеводе Барретта, колоректальном раке [26]
	<i>Porphyromonas spp.</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i> ассоциируется с колоректальным раком и раком поджелудочной железы [50], раком полости рта [51], с болезнью Альцгеймера [52, 53], неалкогольным стеатогепатитом [54], атеросклерозом [55], обсуждается роль в развитии ревматоидного артрита [56]
	<i>Alistipes spp.</i>	Ассоциируются с колоректальным раком [57]
Proteobacteria	<i>Escherichia spp.</i>	При диарее [6], сахарном диабете, колоректальном раке [25], эндометрите, титр повышается при хронической болезни почек: пиелонефрите, инфекции мочевых путей, простатите; при холецистите, спонтанном бактериальном перитоните, ВЗК [42]
	<i>Acinetobacter spp.</i>	При аллергии [8]
	<i>Haemophilus spp.</i>	При СРК с диареей [6], эзофагите, пищеводе Барретта [12], бронхиальной астме; <i>Haemophilus influenzae</i> — при пневмонии, синуситах, менингитах, отитах, артритах [8]
	<i>Helicobacter pylori</i>	Биомаркер гастрита, язвенной болезни, рака желудка; возможно, увеличивают риск развития болезни Паркинсона [1]
	<i>Klebsiella spp.</i>	Титр повышается при хронической болезни почек; при диарее, ассоциированной с антибиотиками (<i>Klebsiella oxetoca</i>), при ВЗК (<i>Klebsiella pneumoniae</i>) [46], ассоциированы с колоректальным раком [8]
	<i>Sutterella, Parvauterella</i>	При аутизме, сахарном диабете 2-го типа [6]
	<i>Oxalobacter formigenes</i>	Влияет на формирование камней почек [8, 43]
	<i>Neisseria spp.</i>	Ассоциирована с синдромом дефицита внимания и гиперактивности [21], эзофагитом, пищеводом Барретта, аденокарциномой пищевода [38]
	<i>Pseudomonas spp.</i>	При сепсисе, болезни Крона [6]
	<i>Campylobacter spp.</i>	При диарее, ВЗК [6, 38], эзофагите, пищеводе Барретта
	<i>Brachyspira spp.</i>	При абдоминальной боли, диарее, ВЗК [1]
	<i>Akkermansia muciniphila</i>	Коррелирует с ожирением (отрицательная связь) [6]; при снижении титра ассоциируется с аппендицитом, аутизмом, язвенным колитом, атопией и НАЖБП [6], сахарным диабетом; при повышении титра — с колоректальным раком [47]
	<i>Proteus</i>	Ассоциируются с ВЗК и целиакией (<i>Proteus mirabilis</i>) [42], острым гастроэнтеритом, хронической анальной трещиной, простатитом, циститом, пиелонефритом [8]
	<i>Bifidobacterium spp.</i>	Ассоциируется с болезнью Бехчета [8]
	<i>Moraxella</i>	Ассоциируется с бронхиальной астмой, ХОБЛ, отитом, синуситом, блефароконъюнктивитом, эндокардитом, артритом [49, 50]
	<i>Burkholderia spp.</i>	Ассоциируется с печеночной энцефалопатией [6]
Fusobacteria	<i>Fusobacterium spp.</i>	При аппендиците [6], язвенном колите [37], эзофагите, пищеводе Барретта; <i>Fusobacterium nucleatum</i> — при колоректальном раке [25]

Примечание. ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; СРК — синдром раздраженного кишечника; ЖКБ — желчнокаменная болезнь; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Микробиота кишечника — естественный защитный барьер для патогенов. Комменсалы ингибируют колонизацию кишечника патогенами, возможно, путем конкуренции за рецепторы адгезии,

за питательные вещества и выработку антимикробных веществ. Смещение равновесия, или дисбиоз, инициирует драматические процессы. Роль ключевого фактора в патогенезе отводится иммунной

системе. Микроорганизмы индуцируют возникновение заболеваний, в частности опухолей в толстой кишке посредством продукции факторов вирулентности (токсина и генных продуктов), изменения проницаемости кишечного эпителия, а также запущенная хроническое системное воспаление. Это приводит к выработке провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-1, IL-17 и IL-23) и активных форм кислорода, что активно способствует канцерогенезу. Длительное воспаление и онкогенез могут приводить к уменьшению численности видов микробиома, в основном бутиратпродуцирующих, важных для целостности кишечного эпителия и иммунного гомеостаза. В качестве защитного механизма рассматривается ферментация сложных углеводов (клетчатки) в короткоцепочечные жирные кислоты (бутират, пропионат, ацетат), которые формируют слизистый барьер, поддерживают плотные контакты (клаудин-2), обеспечивают энергией колоноциты, вызывают апоптоз раковых клеток [51].

Некоторые адгезивные штаммы *E. coli* имеют «островки патогенности», а именно остров поликетидсинтазы (pks). Его функция заключается в экспрессии гена колибактина, вызывающего развитие опухоли через онкогенные мутации с двухспиральными разрывами ДНК [51, 52]. Энтеротоксигенные штаммы *B. fragilis* обнаруживают ген, который кодирует токсин фрагилизин. Он приводит к усилению пролиферации клеток, индуцирует секрецию IL-8 и повреждает ДНК. Подобный островок имеют *Proteus mirabilis* и *K. pneumoniae* [52]. *Fusobacterium nucleatum* обладает высокой инвазивной способностью (за счет фактора вирулентности FadA) и оказывает провоспалительное действие, что реализуется за счет экспрессии TNF- α , ингибирования функции NK-клеток.

Помимо факторов вирулентности в канцерогенезе рассматривается роль метаболической активности микробов. Это возможно за счет процессов регуляции выработки вторичных желчных кислот, активации проканцерогенных соединений. Вторичные желчные кислоты за счет «санирующего» действия могут видоизменить микробный состав и увеличивать количество видов, которые ассоциированы с колоректальным раком. Они непосредственно участвуют в апоптозе и пролиферации клеток, вызывают повреждения ДНК за счет проокислительных молекул (например, азот). При ферментации белков, в отличие от углеводов (с образованием бутирата и т.д.), происходит выработка проканцерогенных метаболитов (фенолы, этанол, сульфиды, аммиак, нитрозамины), с влиянием которых связано развития рака кишечника [52].

Патогенез ожирения и его осложнения — неалкогольной жировой болезни печени — ассоциируется с *Akkermansia muciniphila*, *B. infantis*, *Erysipelotrichi*. Механизм реализуется посредством повышения

проницаемости кишечника, модуляции метаболизма холина в пище, регуляции метаболизма желчных кислот, продуцирования эндогенных продуктов (этанол и др.), а также через хронический воспалительный процесс с повышенным уровнем интерлейкинов (TNF- α , IL-6, IL-8) и усилением перекисного окисления липидов с выработкой активных форм кислорода. Эндогенные микробные продукты распознаются в организме через «рецепторы распознавания образов». Последние включают мембранные Toll-подобные рецепторы (TLR). Они распознают потенциальные патогены в просвете кишечника и вызывают иммунный ответ. Такие продукты, как липополисахариды, липопептиды, ДНК и РНК, обладают потенциально гепатотоксическим свойством и служат мощными индукторами воспаления. Показано, что роль в развитии неалкогольной жировой болезни печени играют TLR2, TLR4 и TLR9 [53].

Холин играет важную роль в метаболизме жиров в печени и способствует транспорту липидов из печени. Дефицит холина стимулирует стеатоз печени. Кишечная микробиота выделяет ферменты, которые расщепляют пищевой холин до его токсичных метаболитов (иметиламин и триметиламин). Печень поглощает эти токсичные метиламины и превращает их в триметиламин-N-оксид, который и вызывает воспаление в печени [47]. Гепатотоксичные соединения типа этанола, фенолов, аммиака и др. обладают способностью увеличивать кишечную проницаемость, что усиливает прохождение их из просвета кишечника в порталную систему. Таким образом, через активацию TLR запускается окислительный стресс со стимуляцией выработки оксида азота и провоспалительными цитокинами (TNF- α и др.) [53].

Желудочно-кишечный тракт — эндокринный орган, принимающий участие в патогенезе многих заболеваний. В нем в высокой концентрации выявляются нейропептиды (вазоактивный кишечный пептид, вещество P, соматостатин, пептид YY, нейротензин и др.). В научных трудах показано, что нейропептиды принимают непосредственное участие в формировании аллергических заболеваний и бронхиальной астмы (тимусный стромальный лимфопоэтин, вазоактивный кишечный пептид, вещество P), воспалительных заболеваний кишечника, целиакии (пептид YY). Крайне важно понимать, что микробиота — это активный участник нейрофизиологической регуляции, известной как микробиом-кишечно-гормонально-мозговая ось (microbiom-gut-hormone-brain axis) [53].

В 1978 г. была сформулирована общая теория существования биопленок. Биопленка — обладающее пространственной и метаболической структурой сообщество микроорганизмов, располагающихся на поверхности раздела сред путем прочной адгезии или погруженных во внеклеточный полимерный

матрикс (слизь). Считается, что бактериальные биопленки являются формой существования 95–99% всех микроорганизмов. Их формирование происходит посредством коммуникаций между микроорганизмами через сигнальные молекулы, что получило название Quorum Sensing. Сигнальные молекулы позволяют общаться микробам друг с другом и координировать свои действия. К настоящему времени показано, что биопленки образуются на поверхности изделий медицинского назначения, таких как мочевые катетеры, эндотрахеальные трубки, ортопедические и грудные имплантаты, контактные линзы, внутриматочные приспособления и хирургические нити. Биопленки также обнаруживаются на поверхности ран, атеросклеротических бляшках (укрепляя их), на стентах после шунтирования. Активное изучение биопленки привело к накоплению информации о ее роли в инфекционных заболеваниях человека. Способностью к образованию биопленки обладают *Enterococcus*, *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и др. Установлена роль биопленок как минимум в 60% случаев всех хронических и рецидивирующих инфекций. В составе биопленки бактерии ограждены от воздействия стрессовых ситуаций, в том числе действия антибиотиков. В итоге формируется одно из наиболее тревожных последствий для медицины – резистентность к антибиотикам, антимикробным средствам и неэффективность лечения. Очевидно, что изучение данных коммуникативных бактериальных связей может быть использовано в разработке новых лекарственных средств и новых стратегических подходов в лечении. В то же время применение антибактериальных препаратов при инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей – важнейшая составляющая терапевтического процесса [54]. Их внедрение в педиатрическую практику позволило в значительной мере решить проблему снижения заболеваемости и смертности от инфекционной патологии. Однако их широкое и зачастую необоснованное применение нередко приводит к осложнениям, среди которых особое место занимает нарушение микроэкологии желудочно-кишечного тракта человека [55]. Особенно это касается применения антибиотиков при острых вирусных заболеваниях, сопровождающихся симптомами поражения желудочно-кишечного тракта: воспаление усугубляется антибиотико-ассоциированным дисбиозом. Тем не менее применение антибактериальных препаратов бывает вынужденным: в случаях затянувшейся лихорадки, присоединения интеркуррентной бактериальной инфекции, активизации условно-патогенной флоры [3].

В 1962 г. Теодор Розбери сформулировал понятие об индигенных (аутохтонных) микроорганизмах [7, 16]. Эти резидентные виды занимают

промежуточную нишу между патогенной и транзитной микрофлорой. Патогенные для человека микробы (антибионты) абсолютно вредны для организма, содружественные микробы (симбионты) составляют с организмом единую систему, в то время как амфибионты (комменсалы) занимают промежуточное положение. Эти микроорганизмы живут в организме хозяина, не причиняя ему явного вреда, но способны вызывать заболевание при нарушении баланса микроб–хозяин или баланса внутри микробных ассоциаций [16]. С общебиологических позиций среди амфибионтов нет четкого разделения на микроорганизмы безусловно- и условно-патогенные, так как все эти бактерии патогенны потенциально и их способность индуцировать болезнь реализуется при ослаблении защитных свойств макроорганизма и нарушении микробного равновесия, вызванного химиопрепаратами (в первую очередь антибиотиками) [56]. Комплекс патологических сдвигов в составе микрофлоры кишечника вследствие применения антибиотиков может привести к развитию ассоциированных с антибиотиками дисбактериоза кишечника или диареи [57, 58].

В связи с этим особую актуальность приобретает изучение эффективности кисломолочных продуктов детского питания, обогащенных пробиотиками, как средства профилактики расстройств пищеварительного тракта. Так, на базе НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева (отдел гастроэнтерологии) и детского инфекционного отделения ГБУЗ МО «Дмитровская городская больница» проведено проспективное сравнительное открытое рандомизированное исследование по оценке эффективности, переносимости и безопасности использования в питании продукта «Йогурт питьевой под товарным знаком "ФрутоНяня", обогащенного пребиотиками и пробиотиками, 2,5% у детей от 8 до 18 мес». Результаты исследования показали, что ежедневное употребление детских неадаптированных кисломолочных продуктов – йогуртов питьевых, обогащенных пребиотиками и пробиотиками, улучшали процессы пищеварения, нормализовали состав микрофлоры после антибактериальной терапии, стимулировали синтез секреторного иммуноглобулина А и лизоцима. Авторы исследования рекомендовали включать детские неадаптированные кисломолочные продукты – йогурты питьевые, обогащенные пребиотиками и пробиотиками, в ежедневный рацион здоровых детей старше 8 мес, рацион детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (запорами) и нарушением состава микрофлоры кишечника для профилактики нарушений состава микрофлоры кишечника, в острый период респираторных инфекционных заболеваний, а также на этапе реконвалесценции [58].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю., Тяхт А.В., Перфильев А.В., Драпкина О.М. и др. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования. РМЖ 2017; 17(Специальный выпуск): 1244–1247. [Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Martynova E.Yu., Tyakht A.V., Perfil'ev A.V., Drapkina O.M. et al. Intestinal microbiota: modern concepts of the species composition. RMZh 2017; 17(Special issue): 1244–1247. (in Russ.)]
2. Landman C., Qmvrain E. Gut microbiota: Description, role and pathophysiological implications. Rev Med Interne 2016; 37(6): 418–423. DOI: 10.1016/j.revmed.2015.12.012
3. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 117(5): 13–50. [Ardatskaya M.D., Bel'mer S.V., Dobritsa V.P., Zakharenko S.M., Lazebnik L.B., Minushkin O.N. et al. Colon dysbacteriosis (Disbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. Eksperimental'nai i klinicheskaia gastroenterologiya (Experimental and clinical gastroenterology) 2015; 117(5): 13–50. (in Russ.)]
4. Harmsen H.J., de Goffau M.C. The Human Gut Microbiota. Adv Exp Med Biol 2016; 902: 95–108. DOI: 10.1007/978-3-319-31248-4_7
5. Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Борзакова С.Н. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2019; 161(1): 55–63. [Kharitonova L.A., Grigoriev K.I., Borzakova S.N. Human microbiota: how a new scientific paradigm changes medical practice. Eksperimental'nai i klinicheskaia gastroenterologiya (Experimental and clinical gastroenterology) 2019; 161(1): 55–63. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63 (in Russ.)]
6. Rajilic-Stojanovic M., de Vos W.M. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. FEMS Microbiol Rev 2014; 38: 996–1047. DOI: 10.1111/1574-6976.12075
7. Усенко Д.В. Антибиотик-индуцированные изменения микробиома желудочно-кишечного тракта и их коррекция. РМЖ 2018; 2(II): 96–99. [Usenko D.V. Antibiotic-induced changes in the microbiota of the gastrointestinal tract and their correction. RMJ 2018; 2(II): 96–99. (in Russ.)]
8. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 12 (136): 3–12. [Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vakhitov T.Ja. Metabolic intestinal dysbiosis and its biomarkers. Eksperimental'nai i klinicheskaia gastroenterologiya (Experimental and clinical gastroenterology) 2016; 12(136): 3–12. (in Russ.)]
9. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., Purdom E., Dethlefsen L., Sargent M. et al. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. Science 2005; 308(5728): 1635–1638. DOI: 10.1126/science.1110591
10. Nardone G., Compare D. The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? United European Gastroenterol J 2015; 3(3): 255–260. DOI: 10.1177/2050640614566846
11. Корниченко Е.А., Паролова Н.И., Иванов С.В., Захарченко М.М., Полев Д.С., Зыкин П.А. и др. Метагеном и заболевания желудка: взаимосвязь и взаимовлияние. РМЖ «Медицинское обозрение» 2018; 11: 37–44. [Kornienko E.A., Parolova N.I., Ivanov S.V., Zakharchenko M.M., Polev D.S., Zykin P.A. et al. Metagenome and stomach diseases: interrelation and mutual influence. RMZh «Meditsinskoe obozrenie» 2018; 11: 37–44. (in Russ.)]
12. Lv J., Guo L., Liu J.J., Zhao H.P., Zhang J., Wang J.H. Alteration of the esophageal microbiota in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. World J Gastroenterol 2019; 25(18): 2149–2161. DOI: 10.3748/wjg.v25.i18.2149
13. Yang L., Lu X., Nossa C.W., Francois F., Peek R.M., Pei Z. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. Gastroenterol 2009; 137(2): 588–597. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.046
14. Иванова И.И., Червинец В.М. Микробиота желудочно-кишечного тракта при хроническом гастрите. Под ред. А.Н. Суворова, В.П. Новиковой, И.Ю. Мельниковой. СПб: ИнформМед, 2014; 94–121. [Ivanova I.I., Chervinets V.M. Microbiota of the gastrointestinal tract in chronic gastritis. A.N. Suvorov, V.P. Novikova, I.Yu. Mel'nikova (eds). SPb: InformMed, 2014; 94–121 (in Russ.)].
15. Budden K.F., Gellatly S.L., Wood D.L.A., Cooper M.A., Morrison M., Hugenholtz P. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut–lung axis. Nat Rev Microbiol 2017; 15(1): 55–63. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.142
16. Хавкин А.И., Косенкова Т.В., Бойцова Е.А., Новикова В.П., Богданова Н.М. Микробиота кишечника как эпигенетический фактор формирования пищевой аллергии. В книге: Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Алешина Е.О., Алешкин А.В., Бехтерева М.К., Богданова Н.М. и др. М.: Медпрактика-М, 2019; 323–336. [Khavkin A.I., Kosenkova T.V., Boitsova E.A., Novikova V.P., Bogdanova N.M. Intestinal microbiota as an epigenetic factor in the formation of food allergies. In: Intestinal microbiota in children: norm, disorders, correction. Bel'mer S.V., Khavkin A.I., Aleshina E.O., Aleshkin A.V., Bekhtereva M.K., Bogdanova N.M. et al. Moscow: Medpraktika-M, 2019; 323–336. (in Russ.)]
17. Liu R.T., Rowan-Nash A.D., Sheehan A.E., Walsh R.F.L., Sanzari C.M., Korry B.J., Belenky P. Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with depression in a sample of young adults. Brain Behav Immun 2020; 88:308–324. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.026. 88:308–324
18. Parkes G.C., Rayment N.B., Hudspeth B.N., Petrovska L., Lomer M.C., Brostoff J. et al. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of sub-groups of irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil 2012; 24(1): 31–39. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01803.x
19. Harsch I.A., Konturek P.C. The Role of Gut Microbiota in Obesity and Type 2 and Type 1 Diabetes Mellitus: New Insights into “Old” Diseases. Med Sci (Basel) 2018; 6(2): 32. DOI: 10.3390/medsci6020032
20. Осадчук А.М., Давыдкин И.Л., Гриценко Т.А., Лебедева Е.А., Петрушин А.Е. Роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в развитии заболеваний внутренних органов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;153(5): 133–139. [Osadchuk A.M., Davydkin I.L., Gricenko T.A., Lebedeva E.A., Petrushin A.E. The role of the microbiota of the gastrointestinal tract in the development of diseases of internal organs. Eksperimental'nai i klinicheskaia gastroenterologiya (Experimental and clinical gastroenterology) 2018; 153(5): 133–139. (in Russ.)]
21. Pohn-Kristensen A., Zimmermann A., Tittmann L., Lieb W., Schreiber S., Baving L., Fischer A. Reduced Microbiome Alpha Diversity in Young Patients With ADHD. PLoS One 2018; 13(7): e0200728. DOI: 10.1371/journal.pone.0200728
22. Esaiassen E., Hjerde E., Cavanagh J.P., Simonsen G.S., Klingenberg C. Norwegian Study Group on Invasive Bifidobacterial Infections. Bifidobacterium Bacteremia: Clinical Characteristics and a Genomic Approach To Assess Pathogenicity. J Clin Microbiol 2017; 55(7): 2234–2248. DOI: 10.1128/JCM.00150-17

23. Chen Y.Y., Chen D.Q., Chen L., Liu J.R., Vaziri N.D., Guo Y. et al. Microbiome–metabolome reveals the contribution of gut–kidney axis on kidney disease. *J Transl Med* 2019; 17: 5. DOI: 10.1186/s12967-018-1756-4
24. Sampaio-Maia B., Simões-Silva L., Pestana M., Araujo R., Soares-Silva I.J. The Role of the Gut Microbiome on Chronic Kidney Disease. *Adv Appl Microbiol* 2016; 96: 65–94. DOI: 10.1016/bs.aambs.2016.06.002
25. Rumah K.R., Linden J., Fischetti V.A., Vartanian T. Isolation of *Clostridium perfringens* type B in an individual at first clinical presentation of multiple sclerosis provides clues for environmental triggers of the disease. *PLoS One* 2013; 8: e76359. DOI: 10.1371/journal.pone.0076359
26. Sheng Q., Du H., Cheng X., Cheng X., Tang Y., Pan L. et al. Characteristics of fecal gut microbiota in patients with colorectal cancer at different stages and different sites. *Oncol Lett* 2019; 18(5): 4834–4844. DOI: 10.3892/ol.2019.10841
27. Karlsson F.H., Fk F., Nookaew I., Tremaroli V., Fagerberg B., Petranovic D. et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun* 2012; 3:1245. DOI: 10.1038/ncomms2266
28. Patey O., Bimet F., Riegel P., Halioua B., Emond J.P., Estrangin E. et al. Clinical and molecular study of *Corynebacterium diphtheriae* systemic infections in France. *Coryne Study Group. J Clin Microbiol* 1997; 35(2): 441–445.
29. Rudresh S.M., Ravi G.S., Alex A.M., Mamatha K.R., Sunitha L., Ramya K.T. Non Diphtheritic *Corynebacteria*: An Emerging Nosocomial Pathogen in Skin and Soft Tissue Infection. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(12): DC19–21. DOI: 10.7860/JCDR/2015/15580.6977
30. Famularo G., Minisola G., Nicotra G.C., Parisi G., De Simone C. A case report and literature review of *Corynebacterium urealyticum* infection acquired in the hospital. *Intern Emerg Med* 2008; 3(3): 293–295. DOI: 10.1007/s11739-008-0120-8
31. Nagla S., Lamyaa S., Sally S., Ghada I., Martin H.B. *Corynebacterium urealyticum*: a comprehensive review of an understated organism. *Infect Drug Resist* 2015; 8: 129–145. DOI: 10.2147/IDR.S74795
32. McLaughlin J., Watterson S., Layton A.M., Bjorson A.J., Barnard E., McDowell A. *Propionibacterium acnes* and Acne Vulgaris: New Insights from the Integration of Population Genetic, Multi-Omic, Biochemical and Host-Microbe Studies. *Microorganisms* 2019; 7(5): 128. DOI: 10.3390/microorganisms7050128
33. Sowmiya M., Malathi J., Swarnali S., Padma J.P., Therese K.L., Madhavan H.N. A study on the characterization of *Propionibacterium acnes* isolated from ocular clinical specimens. *Indian J Med Res* 2015; 142(4): 438–449. DOI: 10.4103/0971-5916.169209
34. Sasaki M., Klapproth J.-M.A. The Role of Bacteria in the Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *J Signal Transduct* 2012; 2012: 704953. DOI: 10.1155/2012/704953
35. Lidar M., Langevitz P., Shoenfeld Y. The role of infection in inflammatory bowel disease: initiation, exacerbation and protection. *Isr Med Assoc J* 2009; 11(9): 558–563.
36. Allen-Vercoe E., Jobin C. *Fusobacterium* and *Enterobacteriaceae*: Important players for CRC? *Immunol Lett* 2014; 162: 54–61. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.05.014
37. Bhatti M.A., Frank M.O. *Veillonella parvula* meningitis: case report and review of *Veillonella* infections. *Clin Infect Dis* 2000; 31(3): 839–840. DOI: 10.1086/314046
38. Yamamoto E.A., Jørgensen T.N. Relationships Between Vitamin D, Gut Microbiome, and Systemic Autoimmunity. *Front Immunol* 2019; 10: 3141. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03141
39. Burnett-Hartman A.N., Newcomb P.A., Potter J.D. Infectious agents and colorectal cancer: A review of *Helicobacter pylori*, *Streptococcus bovis*, JC virus, and human papillomavirus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(11): 2970–2979. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0571
40. Gorkiewicz G., Moschen A. Gut microbiome: a new player in gastrointestinal disease. *Virchows Archiv* 2018; 472(1): 159–172. DOI: 10.1007/s00428-017-2277-x
41. Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R., Colafiglio G., Salliani N., Resta L. et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril* 2008; 89(3): 677–684. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.074
42. Holler E., Butzhammer P., Schmid K., Hundsruker C., Koestler J., Peter K. et al. Metagenomic Analysis of the Stool Microbiome in Patients Receiving Allogeneic Stem Cell Transplantation: Loss of Diversity Is Associated with Use of Systemic Antibiotics and More Pronounced in Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20(5): 640–645. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.01.030
43. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я., Оreshko Л.С., Жигалова Т.Н., Авалуева Е.Б. Метаболом сыворотки крови и микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова* 2014; 3(6): 12–22. [Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vakhitov T. Ja., Oreshko L.S., Zhigalova T.N., Avalueva E.B. Metabolome of blood serum and intestinal microbiota in ulcerative colitis and celiac disease. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova* 2014; 3(6): 12–22. (in Russ.)]
44. Frank D.N., Amand A.L.S., Feldman R.A., Boedeker E.C., Harpaz N., Pace N.R. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(34): 13780–13785. DOI: 10.1073/pnas.0706625104
45. Jhangei S., Gandhi R., Glanz B., Cook S., Nejad P., Ward D. et al. Increased Archaea Species and Changes with Therapy in Gut Microbiome of Multiple Sclerosis Subjects. *Neurol* 2014; 82(10 Supplement). https://n.neurology.org/content/82/10_Supplement/S24.001
46. Лоранская И.Д., Халиф И.Л., Болдырева М.Н., Кунаева В.А. Характеристика микробиома при воспалительных заболеваниях кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(5):104–111. [Loranskaya I.D., Khalif I.L., Boldyreva M.N., Kupaeva V.A. Characteristic of microbiome in inflammatory bowel disease. *Eksperimental'naiia i klinicheskaia gastroenterologiya* (Experimental and clinical gastroenterology) 2018; 153(5): 104–111. (in Russ.)]
47. Шендеров Б.А., Юдин С.М., Загайнова А.В., Шевырева М.П. Роль комменсальных кишечных бактерий в этиопатогенезе воспалительного заболевания кишечника: *Akkermansia muciniphila*. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2018; 159(11): 4–13. [Shenderov B.A., Yudin S.M., Zagaynova A.V., Shevyreva M.P. The role of commensal gut bacteria in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease: *Akkermansia muciniphila*. *Eksperimental'naiia i klinicheskaia gastroenterologiya* (Experimental and clinical gastroenterology) 2018; 159(11): 4–13. (in Russ.)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-4-13
48. Spencer M.D., Hamp T.J., Reid R.W., Fischer L.M., Zeisel S.H., Fodor A.A. Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency. *Gastroenterol* 2011; 140: 976–986. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.049
49. Gagnière J., Raisch J., Veizant J., Barnich N., Bonnet R., Buc E. et al. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22(2): 501–518. DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.501
50. Delday M., Mulder I., Logan E.T., Grant G. *Bacteroides thetaiotaomicron* Ameliorates Colon Inflammation in Preclinical Models of Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25(1): 85–96. DOI: 10.1093/ibd/izy281

51. Atanasova K.R., Yilmaz Ö. Looking in the Porphyromonas gingivalis cabinet of curiosities: the microbium, the host and cancer association. Mol Oral Microbiol 2014; 29(2): 55–66. DOI: 10.1111/omi.12047
52. Ding H.T., Taur Y., Walkup J.T. Gut Microbiota and Autism: Key Concepts and Findings. J Autism Dev Disord 2017; 47(2): 480–489. DOI: 10.1007/s10803-016-2960-9
53. Хавкин А.И., Ипполитов Ю.А., Алешина Е.О., Комарова О.Н. Микробиота и болезни полости рта. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 6(118): 78–81. [Khavkin A.I., Ippolitov Yu.A., Aleshina E.O., Komarova O.N. Microbiota and diseases of the oral cavity. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya (Experimental and clinical gastroenterology) 2015; 6(118): 78–81. (in Russ.)]
54. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. М.: Фонд социальной педиатрии, 2006; 416. [Khavkin A.I. The microflora of the digestive tract. Moscow: Fond sotsial'noy pediatrii, 2006; 416. (in Russ.)]
55. Хавкин А.И., Волюнец Г.В., Никитин А.В. Взаимосвязь кишечного микробиома и метаболизма желчных кислот. Вопросы практической педиатрии 2020; 15(1): 53–60. [Khavkin A.I., Volynets G.V., Nikitin A.V. The relationship of the gut microbiome and metabolism of bile acids. Vopr prakt pediatr (Clinical Practice in Pediatrics) 2020; 15(1): 53–60. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1817-7646-2020-1-53-60.
56. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Взаимосвязь стресса, иммунитета и кишечной микробиоты. Педиатрическая фармакология 2020; 17(1): 18–24. [Komarova O.N., Khavkin A.I. Correlation Between Stress, Immunity and Intestinal Microbiota. Pediatricheskaya farmakologiya (Pediatric pharmacology) 2020; 17(1): 18–24. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v17i1.2078.
57. Богданова Н.М., Хавкин А.И., Колобова О.Л. Перспективы использования ферментированных молочных продуктов у детей с первичной гиполактазией взрослого типа. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(3): 160–168. [Bogdanova N.M., Khavkin A.I., Kolobova O.L. Prospects of fermented milk products in children with primary hypolactasia of the adult type. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2020; 65(3): 160–168. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-160-168
58. Хавкин А.И., Федотова О.Б., Волюнец Г.В., Кошкарлова Ю.А., Пенкина Н.А., Комарова О.Н. Результаты проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности йогурта, обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей раннего возраста, перенесших острую респираторную инфекцию. Вопросы детской диетологии 2019; 17(1): 29–37. [Khavkin A.I., Fedotova O.B., Volynets G.V., Koshkarova Yu.A., Penkina N.A., Komarova O.N. The results of a prospective comparative openlabel randomised study of the effectiveness of a probiotic- and prebiotic-fortified yogurt in small children after an acute respiratory infection. Vopr Det Dietol (Pediatric Nutrition) 2019; 17(1): 29–37. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37

Поступила: 07.08.20

Received on: 2020.08.07

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.