УДК 613.2.

DOI 10.29141/2500-1922-2020-5-3-1

Фактор питания и эволюционно-генетическое формирование кишечной микрофлоры: значение для сохранения иммунитета и здоровья

В.А. Черешнев¹, В.М. Позняковский^{2,3*}

¹Евразийский научно-исследовательский институт человека, г. Екатеринбург, Российская Федерация

²Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово, Российская Федерация, *e-mail: pvt1947@bk.ru

³Уральский государственный экономический университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Ключевые слова:

микробиом;
микробиота;
про-, пре-,
метабиотики
и их метаболиты;
индигенная
микрофлора;
обеспечение
иммунитета

Реферат

Рассматривается микробиота современного человека и ее изменения в процессе эволюции под влиянием факторов внешней и внутренней среды. Потеря разнообразия и недостаток полезных микроорганизмов объясняются дефицитом в питании людей доступных микрофлоре углеводов (ДМУ), в том числе пищевых волокон, которые ферментируются в короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) – основной источник энергии и регулятор метаболизма кишечной микрофлоры. Показана связь микрофлоры кишечника с другими органами и системами организма человека, в том числе иммунной и нервной; определено ее значение в возникновении и развитии распространенных заболеваний. Особое внимание уделяется анализу про-, пре-, метабиотиков и их метаболитов, имеющих индивидуальные отличия в обменных процессах здорового и больного организма. Механизмы и пути реализации этих функций зависят от конкретных штаммов микроорганизмов, что определяет перспективы создания и применения новых биотехнологических продуктов с направленными функциональными свойствами. Отмечаются антагонистические противоречия между собственными и производственными штаммами. Показано, что геном микроорганизмов способен эволюционировать в борьбе за выживание, реагируя на изменяющиеся условия питания путем делегирования огромного количества генов геному человека, что свидетельствует о необходимости нутриентно-метаболической поддержки микробиома. Представляет интерес рассмотрение вопросов «стареющей» микробиоты и возможности ее поддержки, а также пересадки полезных бактерий от донора в кишечник реципиента, осуществляя передачу положительных физиологических характеристик. Обсуждаются перспективы расшифровки процесса секвенирования генов, составляющих человеческий геном; рассмотрены механизмы формирования персонального микробиома для понимания патогенеза заболеваний и разработки высокоэффективных методов терапии. Наиболее действенный способ восстановления и сохранения здоровой микрофлоры – научно обоснованный рацион с дополнительным включением специализированных продуктов, действующими началами которых являются продуценты различных бактерий.

Для цитирования: Черешнев В.А., Позняковский В.М. Фактор питания и эволюционно-генетическое формирование кишечной микрофлоры: значение для сохранения иммунитета и здоровья // Индустрия питания/ Food Industry. 2020. Т. 5, № 3. С. 5–16. DOI: 10.29141/2500-1922-2020-5-3-1

Дата поступления статьи: 1 июня 2020 г.

Nutrition Factor and Evolutionary Genetic Development of Intestinal Microflora: Importance for Maintaining Immunity and Health

Valeriy A. Chereshnev¹, Valeriy M. Poznyakovskiy^{2,3*}

¹Eurasian Human Research Institute, Ekaterinburg, Russian Federation

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation, *e-mail: pvm1947@bk.ru

³Ural State University of Economics, Ekaterinburg, Russian Federation

Keywords:

microbiome;
microbiota;
pro-, pre-, metabiotics
and their metabolites;
indigenous microflora;
immunity ensuring

Abstract

The article considers the microbiota of modern people and its changes in the course of evolution under the influence of external and internal environment factors. The researchers explain the diversity loss and lack of beneficial microorganisms by the lack of carbohydrates available to the microflora (CAM) in the man diet, including dietary fiber fermented into short chain fatty acids (SCFA) - the main source of energy and intestinal microflora metabolism regulator. The authors demonstrated the intestinal microflora connection with other organs and systems of the human body, including the immune and nervous systems, and determined its significance in the occurrence and development of common diseases. Special attention is paid to the analysis of pro-, pre-, metabiotics and their metabolites, which have individual differences in the metabolic processes of a healthy and sick organism. The mechanisms and ways of implementing these functions depend on specific microorganism strains, that determines the prospects for creating and applying new biotechnological products with directed functional properties. A man noted antagonistic contradictions between own and produced strains. The article demonstrates that the microorganism genome is able to evolve in the struggle for survival, responding to changing nutritional conditions by delegating a huge number of genes to the human genome, indicating the need for nutrient-metabolic support of the microbiome. The issues of "aging" microbiota and the possibility of its support, as well as the transfer of beneficial bacteria from the donor to the recipient's intestines, carrying out the transfer of positive physiological characteristics are interesting. The researchers discussed decoding process prospects of sequencing the genes that make up the human genome, the mechanisms of forming a personal microbiome for understanding the diseases pathogenesis and developing highly effective therapies. The most effective way to restore and preserve healthy microflora is a scientifically based diet with the additional inclusion of specialized products, the active principles of which are the producers of various bacteria.

For citation: Valeriy A. Chereshnev, Valeriy M. Poznyakovskiy. *Nutrition Factor and Evolutionary Genetic Development of Intestinal Microflora: Importance for Maintaining Immunity and Health*. Индустрия питания/Food Industry. 2020. Т. 5, No. 3. Pp. 5–16. DOI: 10.29141/2500-1922-2020-5-3-1

Paper submitted: June 1, 2020

Кишечная микрофлора (микробиота) – это огромная масса бактерий (более 100 триллионов), проживающих в кишечнике человека. Наибольшая плотность отмечается в толстой кишке – 500 миллиардов бактерий на одну чайную ложку содержимого, в тонкой кишке – на порядок ниже. На протяжении всего эволюционного развития человека как биологического вида (а это около 200 тыс. лет) микробиота постоянно формировалась и изменялась под влиянием

многочисленных факторов внешней и внутренней среды, среди которых приоритетная роль отводится питанию [1].

После исторического периода охоты и собирательства промышленное производство пищи и открытие антибиотиков привели к утрате разнообразия и недостатку полезных микроорганизмов. Это связано, прежде всего, с дефицитом в питании пищевых волокон, других доступных микрофлоре углеводов (ДМУ), которые, посту-

пая в толстую кишку, формируют необходимое кишечное сообщество микробов, а отсюда – иммунитет и здоровье человека [2; 3; 4].

При возникновении дефицита пищевых волокон в толстой кишке бактерии начинают использовать углеводы кишечной слизи. При этом возникает угроза уничтожения защитного слоя, развития воспалительного процесса в толстом отделе кишечника [5; 6].

Рацион современного человека можно назвать «голодным пайком» для кишечной микрофлоры. В кишечнике среднестатистического жителя Европы и США обитает около 1 200 видов различных бактерий, тогда как у индейца, проживающего в районе реки Амазонки, чей образ жизни и диета аналогичны жизни и диете древних предков, их на треть больше – 1 600. Другим примером здоровой микрофлоры является микрофлора коренного народа Хадза (Танзания), благодаря изолированности от внешнего мира сохранившего традиции предков, живших миллионы лет назад. Рацион и образ жизни этого народа практически не изменились; они употребляют в среднем от 100 до 150 г пищевых волокон в сутки (для сравнения: европейцы и американцы – 10–15 г). Существенные различия имеются в качественном и количественном составе кишечной микрофлоры представителей Хадза, что влияет на жизнеспособность экосистемы организма в целом [7; 8].

Негативное влияние цивилизации на индигенную (собственную) микрофлору обусловлено такими причинами, как: изменение рациона человека в процессе эволюции; антропогенное воздействие ксенобиотиков, «услуги» гигиены; неправильное питание; психоэмоциональные стрессы; антибиотики; неконтролируемое потребление других лекарственных средств. В результате возникают и развиваются аутоиммунные заболевания, диабет, ожирение, другие распространенные патологии, о чем свидетельствуют результаты слепых плацебо-контролируемых исследований [9; 10; 11]. По данным ВОЗ, около 95,0 % населения Земного шара страдают дисбактериозом кишечника.

Кишечная микрофлора – отдельный орган человеческого тела, недостаточно изученный и незаслуженно забытый; это не просто коллекция «праздноболтающих» в кишечнике бактерий – они осуществляют серьезные регуляторные физиологические и биохимические функции в организме «хозяина».

Микроорганизмы кишечника – наши важнейшие эволюционные попутчики, и мы должны принимать научно обоснованные решения в пользу этого симбиоза, в том числе направленного на поддержание иммунитета. Микробиоту

кишечника можно в достаточной степени определить в качестве эффективного «кукловода» иммунных реакций.

Иммунитет человека является системным, т. е. различные классы иммунных клеток (В-, Т-лимфоциты и др.) могут находиться в различных органах и тканях. Они чрезвычайно мобильны и, получая информацию от микрофлоры кишечника, передают соответствующие «инструкции» по всему организму, предотвращая возможные угрозы и инфекции. При этом микробы кишечника очень умно и тонко осуществляют регуляцию работы иммунной системы, которая может быть агрессивной в отношении патогенных и других опасных микроорганизмов или может проводиться в форме «диалога» и «переговоров» с микробами-«партнерами».

Большое значение имеют гигиенические аспекты функционирования иммунной системы. Традиционно она развивалась в атмосфере постоянной борьбы с различного рода микроорганизмами, в том числе болезнетворными, что поддерживает «закаливание» и адекватное функционирование иммунитета. Чрезмерная стерильность окружающей среды, бесконтрольное использование антибактериальных средств, антисептиков и антибиотиков обедняют микробиом, ослабляют его взаимодействие с иммунной системой человека, приводят к различным заболеваниям.

Важную роль в регуляции иммунного ответа играют не сами бактерии, а продукты их жизнедеятельности – короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), которые поддерживают регуляторные Т-лимфоциты (Т-супрессоры), корректирующие иммунный ответ и, как следствие, предотвращающие болезнь или смягчающие ее симптомы [12].

Установлено, что некоторые «плохие» микроорганизмы, жившие тысячелетиями в симбиозе с людьми, могут играть положительную роль и быть своеобразным «учителем» иммунной системы, доводя ее работу до оптимальных решений. Поэтому избавление от них при помощи антибиотиков вызывает определенные вопросы и проблемы.

Особое значение для функционирования иммунной системы имеет персонализация микробных сообществ, определяющих здоровье человека в процессе эволюционного развития отдельного индивидуума.

Весьма важное место в контексте рассматриваемого вопроса занимают пробиотики.

Начало истории пробиотиков относится к 1907 г., когда лауреат Нобелевской премии (1908 г.) Илья Ильич Мечников, изучая микробиоту кишечника, пришел к выводу: «Наша преж-

девременная и несчастливая старость является следствием постоянного отравления вредными веществами, выделяемыми некоторыми микробами толстой кишки» [13]. И.И. Мечников ввел в научный оборот понятие пробиозиса как «ассоциации нескольких микроорганизмов, стимулирующих жизненно важные процессы»; под пробиотиками он понимал «живые микробные клетки, положительно влияющие на микробиоценоз кишечника здорового человека» [13].

Термин «пробиотик» (от лат. «probiо» – «для жизни») был предложен в 1965 г. D.M. Lilly и R.H. Stitwell как антипод термина «антибиотик» – «против жизни».

Пробиотики, в отличие от постоянных обитателей микрофлоры нашего организма, являются «временными гостями» («туристами») кишечника. Однако они тесно взаимодействуют с микробами и клетками самого кишечника, накапливая неоценимый эволюционный опыт регуляции иммунной системы и сохранения здоровья.

И.И. Мечников внес выдающийся вклад в познание процессов взаимодействия микробов с иммунной системой. Нобелевской премией отмечено его открытие фагоцитоза – главной стратегии иммунной системы, когда специальные иммунные клетки – фагоциты – пожирают патогенные микробы. Свои открытия и идеи, в том числе в области старения и смерти, он опубликовал в книге «Этюды оптимизма» (1908 г.), назвав причиной сокращения полноценной жизни человека накопление в кишечнике токсичных метаболитов микрофлоры.

Другая группа бактерий, наоборот, приносит здоровье. Пример тому – микроорганизмы, способные ферментировать лактозу молока, превращая ее в молочную кислоту (свойство, положенное в основу производства йогуртов). Их польза двойная: с одной стороны – снижение потребления сахаров и профилактика диабета второго типа, возможность употребления людьми, не переносящими лактозу, а с другой – положительное влияние на микрофлору кишечника. Следует отметить, что история употребления ферментированной пищи насчитывает 8 000 лет [14].

Доказано, что пробиотики обладают и другими полезными функциями:

- сигнализируют кишечнику производить белковый «цемент», склеивающий его клетки в стенку, не пропускающую патогенную микрофлору в кровь и ткани;
- содействуют образованию слизи – защиты от нежелательных микроорганизмов;
- провоцируют клетки слизистой оболочки кишечника выделять антимикробные вещества – дефензины, препятствующие вторжению бактерий, вирусов и грибов.

Механизмы выполнения перечисленных функций зависят от конкретных штаммов пробиотических микроорганизмов и определяют перспективы биотехнологических исследований их применения [15; 16].

Пробиотические бактерии действуют не только в локальной среде кишечника, но и за его пределами. При этом иммунная система избирательно реагирует на качественный и количественный состав «микробного населения» кишечника. Поэтому эффекты от употребления пробиотиков могут быть различными. Наибольшее предпочтение отдается кисломолочной продукции, в частности кефиру, содержащему миллиарды живых микроорганизмов. Для получения кефира, в процессе ферментации, используется около 100 различных видов дрожжей и бактерий. Такой «питьевой зоопарк» повышает шанс положительного влияния кисломолочного продукта на микрофлору кишечника.

Эффективность использования кисломолочной продукции, обогащенной пробиотиками, доказана в ходе натурных наблюдений за детьми в возрасте от 3 до 6 лет (638 детей). Половина детей ежедневно употребляли пробиотический напиток, другие получали плацебо в течение 90 дней. Установлено, что дети, в рацион которых включали кисломолочный продукт с пробиотиками, на 24,0 % меньше страдали от желудочно-кишечных инфекций, и им гораздо реже назначали антибиотики. Другой пример – исследования, показавшие положительный эффект пробиотиков у людей, страдающей инфекционной диареей – снижается тяжесть заболевания, сокращается его продолжительность [2].

Следует отметить, что не для всех видов бактерий имеются клинические доказательства их применения в качестве пробиотиков. Относительной «защитой» является высокий профиль их безопасности. Индустрия пробиотиков постоянно балансирует на грани полезности для организма с учетом его индивидуальных свойств.

Стратегия применения промышленных пробиотиков в коррекции нарушений микробиоценоза кишечника в последнее время значительно пересмотрена. Это обусловлено следующими доказательными материалами [16; 17; 18]:

- 1) мизерная выживаемость живых клеток в процессе прохождения по желудочно-кишечному тракту к толстой кишке – основному ареалу обитания нормофлоры. В среднем доходит всего одна из миллиона принятых в составе пробиотика микробных клеток. Применение различных капсулированных форм не решает эту проблему – выживает 4–5 микробных клеток;
- 2) производственные штаммы пробиотиков вступают в антагонистические противоречия

(более чем на 70,0 %) с индивидуальными штаммами (аутоштаммами) толстой кишки – лактобациллами, бифидобактериями, кишечной палочкой и др.;

3) чужеродность пробиотических микроорганизмов по отношению к индивидуальной микробиоте организма. Пробиотики могут обладать лимфоцито-токсическими свойствами, поскольку иммунная система способна разделять поступающие микроорганизмы на «свои» и «чужие»;

4) пробиотические клетки не приживаются в слизистой оболочке толстого кишечника, поэтому тезис о заместительном эффекте пробиотиков может быть несостоятельным;

5) действующим началом в пробиотиках являются не микробные клетки, а продукты их обмена – экзометаболиты. Более того, сами микробные клетки ингибируют процесс восстановления микробиоты после перенесенных заболеваний (инфекций).

Следует обратить внимание на экспериментальные данные, подтверждающие способность чужеродных пробиотических микроорганизмов вызывать транслокацию (проникновение) кишечной микробиоты в кровоток и брюшную полость подопытных животных и их гибель от инфекционно-токсического шока.

Имеются многократные доказательства успешного решения проблемы нормализации микробиоценоза с помощью пребиотиков. Пребиотики – вещества, которые не усваиваются и не метаболизируются организмом человека. Типичный их представитель – инулин – содержит до 60 молекул фруктозы. Расщепляясь, инулин питает микрофлору кишечника отдельными молекулами фруктозы. Помимо фруктозы продуктами расщепления инулина являются КЖК, которые выполняют функцию источника энергии для кишечной микрофлоры и защищают кишечник от воспалительных процессов, участвуют в регуляции целого ряда других обменных реакций организма, способствуют росту лакто- и бифидобактерий, ингибируют развитие условно патогенных микроорганизмов [19]. Потребление фруктозы в чистом виде вызывает определенные вопросы, поскольку в геноме человека не запрограммирована способность разрывать химические связи между молекулами фруктозы в инулине.

Другими представителями пребиотиков являются многочисленные полимеры углеводов и пищевые волокна, содержащиеся в овощах и фруктах.

У пребиотиков, в сравнении с пробиотиками, имеются существенные преимущества:

1) не вступают в конфликт с собственной микрофлорой кишечника, будучи для нее эксклюзивной пищей;

2) усваиваются (ферментируются) нормобиотой человека, что обеспечивает ее дальнейшее активное функционирование;

3) возможно применять пребиотики одновременно с антибиотиками, что не влияет на их функциональные свойства и одновременно защищает агрессивное влияние антибиотиков на собственную микробиоту;

4) эффективно поддерживают и восстанавливают индигенную микрофлору, в том числе слизистой кишечника. Этот процесс безопасен, поскольку своя микробиота является частью сформировавшегося в процессе эволюции микробиоценоза, и иммунная система не требует прохождения «паспортного контроля».

Сочетание пробиотиков и пребиотиков получило название синбиотиков.

Наряду с пребиотиками эффективным корректором микрофлоры могут быть метабиотики – метаболитные пробиотики, содержащие продукты жизнедеятельности нормальной микробиоты (экзометаболиты).

Перспективным является совместное использование пре- и метабиотиков (метапребиотиков). Как пример можно привести результаты оценки эффективности отечественных препаратов – пребиотика Стимбифид, метапребиотиков Стимбифид Плюс и Стимекс (торговой марки «Стим»). Установлены значительные преимущества испытываемых препаратов по сравнению с традиционными пробиотическими культурами при их применении в комплексной терапии дисбиозов кишечника различного генеза [17].

Стимбифид – пребиотик нового поколения, содержащий уникальную композицию длинных (GF_n, $n = 2-60$) и коротких (GF_n, $n = 2-8$) цепочек природных растительных волокон фруктоолиго- и фруктополисахаридов. Фруктополисахариды (инулин) и производимые на их основе фруктоолигосахариды (олигофруктоза) традиционно присутствуют в рационе человека на эволюционном пути развития. Они не подвергаются каким-либо изменениям при прохождении через желудочно-кишечный тракт и достигают толстой кишки в нативном виде.

Обобщенные данные российских и зарубежных исследований позволяют определить следующие эффекты и свойства рассматриваемых пребиотиков:

- высокая скорость, эффективность и безопасность восстановления собственной микробиоты кишечника в отличие от препаратов-пробиотиков, содержащих живые микроорганизмы, и лактулозы, являющейся продуктом химического синтеза;

- стимуляция иммунной системы и фагоцитарной активности клеток печени, обеспечивающих защиту от микробных и вирусных инфекций;

- усиление барьерной функции слизистой оболочки кишечника, что предохраняет от возможной миграции токсических веществ к органам и тканям;
- активизация перистальтики кишечника и, как следствие, снижение случаев запоров, образования застойных зон и гнилостных веществ;
- противовоспалительное действие при различных хронических заболеваниях (метеоризме у детей, поносе, кишечных патологиях и др.);
- повышение усвоения кальция, рост минеральной плотности костей, что особенно важно для детей при формировании костной ткани и для женщин в период менопаузы;
- проявление защитного эффекта при раке кишечника;
- коррекция липидного обмена за счет снижения в крови насыщенных жирных кислот, триглицеридов, «вредного» холестерина, снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний;
- профилактика диабета второго типа, поскольку фруктоолигосахариды, в отличие от сахара, не повышают содержание глюкозы в крови;
- нормализация массы тела за счет снижения содержания в крови гормона грелина, контролирующего чувство насыщения и голода, а также незначительной калорийности фруктоолигосахаридов – 1,5 ккал/г (сахар – около 4 ккал/г);
- повышение умственной деятельности, улучшение памяти, увеличение скорости реакции;
- хорошая органолептика и переносимость.

Человек – продукт вынужденного сотрудничества со своей кишечной микробиотой, за исключением микроорганизмов, которые выбрали враждебный путь (патогенная микрофлора). Последняя спровоцировала злоупотребление антибиотиками со всеми негативными последствиями для полезной микрофлоры человека и здоровья в целом.

Рассматривая эволюционный путь формирования генома, его связь с микрофлорой и питанием, важно отметить, что у каждого вида бактерий есть собственный геном (генетический код), который так же уникален, как и человеческий геном, однако их функции различны. Геном человека и его генетический материал тщательно копируются при делении клеток (в каждой клетке содержится около 25 тыс. генов).

Целесообразно обратить внимание на огромный «генетический опыт» самих одноклеточных микробов, которые являются древнейшей формой жизни на Земле – им около 3,5 млрд лет.

Геном микроорганизмов способен быстро реагировать на изменяющиеся условия питания, приобретая, удаляя или трансформируя гены, и, таким образом, эволюционировать в борьбе за выживание [20]. От трех до пяти миллионов ге-

нов микрофлоры предоставляют «постоянную услугу» геному человека, что свидетельствует о необходимости постоянной нутриентной поддержки микробиома.

Микрофлора кишечника выделяет в процессе ферментирования пищи (в том числе плохо усваиваемой в толстом кишечнике) химические вещества различной природы в виде ключевых молекул, регулирующих многочисленные обменные процессы. Такое «разделение труда» и симбиоз формировались в ходе совместной эволюции на протяжении миллионов лет.

Конкурируя за питательные ресурсы (ДМУ), бактерии применяют «умные» стратегии анаэробного метаболизма – ферментируют ДМУ с получением КЖК, которые являются источником энергии и выполняют роль медиатора важнейших функций организма человека, как это было отмечено выше.

Метаболические сценарии микрофлоры позволяют синтезировать не только КЖК, но и целый ряд других полезных молекул, идентификацию и конкретную роль которых еще предстоит изучить.

Таким образом, мудрость природы заключается в делегировании обязанностей и сотрудничестве. Почему лишь сейчас столько внимания уделяется микрофлоре кишечника как гаранту здоровья? Дело в том, что длительный период времени весь вектор научных исследований был сконцентрирован на бактериальных патогенах. Французский микробиолог Луи Пастер (1822–1895) установил, что микроорганизмы могут быть причиной не только порчи молока, но и возникновения различных патологий. Теория микробного происхождения болезней Л. Пастера стала революционным прорывом в расшифровке причин их возникновения, в поиске эффективных мер профилактики и комплексного лечения.

Лауреат Нобелевской премии 1905 г. немецкий ученый-бактериолог Роберт Кох (1843–1910) экспериментально доказал, что бактериальные патогены являются причиной возникновения таких заболеваний, как холера, туберкулез и бактериальный менингит, которые причиняли страдания и несли смерть огромному количеству людей на протяжении длительной истории. В последующие более 100 лет микробиологи и иммунологи продолжали исследовать бактерии, вызывающие болезни, с целью предотвращения массовых инфекций. Был разработан широкий спектр антибиотиков, и работы в этом направлении продолжают. Только в XX веке ученые обратили внимание на полезные свойства кишечной микрофлоры. Современная наука о микробиоме убедительно свидетельствует, что бактерии не просто являются «жителями» кишечника чело-

века, но и он сам, в определенной степени, – продукт их жизнедеятельности [2; 15; 16].

Пионером и талантливым исследователем в области полезной микрофлоры является Абигейл Сэлиерс. В своей лаборатории Иллинойского университета в Чикаго в 1960–1970 гг. она всесторонне изучила особый вид бактерий *Bacteroides* и их роль в формировании здоровья человека.

Следующим трамплином стали 1980-е годы, когда получила реализацию международная программа «Геном человека», направленная на секвенирование генов, составляющих человеческий геном. Расшифровка терабайта данных процесса секвенирования осуществлялась на протяжении 13 лет и обошлась в миллиард долларов. Работа в этом направлении под флагом «персонализированной медицины» продолжается с целью понять патогенез заболеваний и разработать высокоэффективные методы лечения.

Значительным результатом явилось развитие технологий секвенирования ДНК – финальной стадии процесса расшифровки генома, связанного с определением нуклеотидного ряда молекул ДНК [20]. В настоящее время процесс секвенирования индивидуального генома стал доступен, его можно выполнить за один день (примерно за 1 тыс. долл.).

Человек – не только продукт своих генов, но и геномов наших бактерий, обитающих в кишечнике, носовом канале, ротовой полости, мочеполовых путях, на коже. В 2008 г. в США был запущен проект «Микробиом человека» по изучению бактериальной жизни людей. Исследования генетического материала микрофлоры активно продолжаются в направлении расшифровки персонального микробиома и определения его роли в профилактике и лечении многих заболеваний. Особое внимание уделяется раскрытию механизма влияния продуцентов микрофлоры – биологически активных молекул – на коррекцию обменных процессов в здоровом и больном организме.

Немаловажное значение имеют исследования «стареющей» микробиоты и возможности ее поддержки.

Микробиота, как и всё в этом материальном мире, «изнашивается», и возникает проблема питания микрофлоры, от успешного решения которой зависит состояние всех органов и систем организма [21].

Учеными Ирландского национального университета, исследовавшими взаимосвязи между состоянием питания, микрофлорой и здоровьем людей старше 65 лет, установлено, что ухудшение их рациона по качественному и количественному составу (особенно по содержанию пищевых

волокон) приводит к негативному изменению микрофлоры и, как следствие, к упадку здоровья. Сделан вывод: диета может играть важную роль в поддержании молодости микрофлоры и сохранении функционального состояния организма на необходимом уровне [22].

Особенно страдает иммунная система; ее упадок, обусловленный возрастом, получил название «возрастная инволюция тимуса». Одним из проявлений старения иммунной системы является инфламейджинг – слабо выраженное хроническое воспаление, при котором «качели» перевешивают в сторону воспалительных процессов. Инфламейджинг запускает устойчивый упадок микрофлоры и сопутствующие заболевания стареющего организма на фоне разбалансированного питания и снижения физической активности.

В условиях «стареющей» микрофлоры и развития воспалительных процессов появляется избыток патобионтов – бактерий, отличающихся патогенными свойствами. Противостоять инфламейджингу может сбалансированный рацион, рекомендованный для данной возрастной группы и отличающийся высоким содержанием пищевых волокон. Сокращение воспалительных процессов и поддержание молодости микрофлоры обеспечивает диета с ограниченным количеством насыщенных жиров животного происхождения и наличием необходимого количества полиненасыщенных жирных кислот (омега-3, омега-6 и др.), содержащихся в растительных жирах и объектах водного промысла.

Немаловажное значение для пожилых людей имеет физическая активность («фитнес для микрофлоры»). Физические упражнения положительно воздействуют на микробиоту, помогают свести к минимуму инфламейджинг и процессы старения организма [23].

Функциональное состояние микрофлоры кишечника и иммунной системы оказывает определяющее влияние на возникновение и развитие различных патологий. В качестве примера можно привести их взаимосвязь с жизнедеятельностью раковых клеток, которые спонтанно появляются в организме на протяжении всей жизни человека. Ослабленная иммунная система не в состоянии выполнить команду «найти и уничтожить», и начинается неконтролируемый рост раковых клеток. В этих условиях активным союзником иммунитета являются кишечные микробы. Поэтому подбор и оценку эффективности противораковых препаратов необходимо проводить с учетом профиля микрофлоры пациента, обладающей способностью активизировать иммунную систему.

От микробиома в значительной степени зависит лечение того или иного заболевания, а также качественное и количественное использование лекарственных препаратов. Показательным примером может служить назначение дигоксина при лечении аритмии. Врач в этом случае должен иметь информацию о генном содержании микробиома пациента. При наличии у больного генов, деактивирующих дегоксин, необходимо назначить более высокую дозу и рекомендовать снизить потребление белка, поскольку аминокислота аргинин конкурирует в этом процессе (деактивации). В результате можно определить точную, эффективную дозу дигоксина и ограничить появление побочных эффектов. Такой подход является основой будущей персонализированной медицины.

Представляет интерес рассмотрение специфики взаимодействия кишечной микрофлоры с иммунной и нервной системами, поскольку контроль за деятельностью желудочно-кишечного тракта осуществляет энтеральная нервная система, которую называют «вторым мозгом» организма. Он общается с центральной нервной системой посредством симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Эта информационная магистраль состоит из сотен миллионов нейронов, гормонов и химических медиаторов [24].

Функцию «контролера» выполняет также кишечная микрофлора: она не только влияет на функционирование желудочно-кишечного тракта, но и осуществляет связь с многочисленными биохимическими посланниками, управляющими обменом веществ на клеточном и органном уровнях.

Примером может служить связь микрофлоры кишечника с нейромедиатором серотонином, регулирующим настроение человека. Отрицательным примером является проникновение возбудителя сифилиса *Treponema pallidum* в спинной и головной мозг человека, что вызывает депрессию, психозы, другие нервные расстройства. В эксперименте на животных убедительно доказан факт воздействия микрофлоры на поведение и память, на возможность повышения шансов на выживание [25].

Как видим, активный «биохимический шепот» микробов распространяется не только на процессы переваривания пищи. Многие поколения микрофлоры проникают через химические медиаторы в мозг, оказывая влияние на психическое состояние человека, его интеллект, становление личности.

Закономерен вопрос: можно ли осуществлять пересадку микрофлоры и передавать, таким образом, положительные физиологические харак-

теристики от донора реципиенту? В этом случае «счастливая» микрофлора могла быть эффективным способом борьбы с депрессией, другими патологиями нервной системы. Возможный механизм такого действия связан с изменением уровня нейротрофического фактора мозга (BDNF) – белка, содержащегося в гиппокампе. Удивительно, но этот белок передает информацию из толстой кишки мозгу посредством химических передатчиков.

Употребляя ДМУ, бактерии кишечной микрофлоры производят не только короткоцепочечные жирные кислоты, но и многочисленные биологически активные вещества, обладающие терапевтическими свойствами. Примером микробной манипуляции человеческим поведением может быть сценарий специализации бактерий при усвоении пектина. ДНК бактерии, поглотившей ДМУ из съеденного цитруса, может мутировать; в результате появляется новая молекула, стимулирующая желание есть цитрусовые, поскольку сама «заинтересована» в источнике ДМУ. При таком конкурентном преимуществе микроб быстро размножается, и эти свойства генетически закрепляются; «умные» микробы будут передаваться от родителей детям.

Наряду с полезными веществами кишечная микрофлора производит огромное количество метаболитических отходов, способных наносить значительный ущерб здоровью. К изученным токсическим отходам относится триметиламин-оксид (ТМАО), накопление которого повышает риск инфаркта, стенокардии, засорения сосудов. Установлено, что микрофлора лиц, употребляющих значительное количество красного мяса, продуцирует высокий уровень триметиламина – предшественника ТМАО [26]. В ближайшем будущем ТМАО может стать одним из важных показателей, учитываемых в функциональном профиле кишечной микрофлоры каждого человека.

«Общение» мозга с микробами кишечника можно назвать «творческим диалогом»: микрофлора влияет на настроение, память, иммунную систему, физиологические функции, а мозг принимает решение о текущей и будущей жизни кишечной микрофлоры. Стресс, микрофлора и иммунная система находятся в режиме постоянного взаимодействия «под надзором» центральной нервной системы.

Актуальность, но вместе с тем и недостаточный уровень исследований рассматриваемой проблемы выразил директор Национального института психического здоровья США Томас Инсел: «Изучение вопроса, каким образом особенности микробного мира воздействуют на развитие мозга и поведение, станет одной из величайших областей клинической неврологии

в грядущем десятилетии» [27]. Остается добавить еще одну науку – нутрициологию.

В отличие от генома кишечную микрофлору можно изменить («перепрограммировать») для решения таких задач, как борьба с патогенными микроорганизмами и сохранение здоровья. Полезная микрофлора может бороться с *Salmonella*, *Clostridium difficile* и другими патогенами по следующим направлениям:

- распространение на как можно большем пространстве для питания, роста и размножения, лишив этой возможности патогенную микрофлору;
- продуцирование бактерицидных химических соединений, убивающих патогены;
- стимуляция иммунной системы для усиления борьбы с инфекцией.

Применение антибиотиков в этих условиях можно сравнить с пожаром, после которого сохраняется незначительный шанс на выживание популяции полезных бактерий, и остается проблема развития рецидивной инфекции за счет патогенов, споры которых устойчивы к антибиотикам и могут выживать при минусовой температуре, в кипящей воде и вакууме.

Таким образом, проблема существования полезной микрофлоры кишечника неразрывно связана с антибиотиками. В США ежегодно врачи выписывают более 250 млн курсов антибиотиков или около девяти рецептов на каждого жителя. Являясь величайшим открытием медицины, антибиотики выполняют негативную функцию «массовых убийц» полезной микрофлоры и способствуют распространению устойчивых к ним супербактерий. При этом ослабевает способность микрофлоры кишечника защищать организм от других патогенов. Возможность нанесения существенного урона микрофлоре антибиотиками показана в исследованиях Дэвида Релмана и Леса Детлефсона из Стэнфордского университета. Назначение больным ципрофлоксацина – мощного антибиотика широкого спектра действия – подавляло процесс микробного копирования ДНК, предотвращая размножение микроорганизмов, со всеми вытекающими отсюда последствиями [28].

Оценивая роль полезных бактерий в профилактике и комплексном лечении патогенных инфекций, следует отметить эффективность применения так называемой «бактериотерапии» – трансплантации фекальной микрофлоры (ТФМ) от донора в кишечник реципиента. Такая терапия была известна еще в IV веке в Древнем Китае, где при лечении тяжелой формы диареи использовался «желтый чай» – тонизирующее средство из фекальных масс [29]. Успех ТФМ подтвердил в 1958 г. доктор Бен Эйзен из Денверского медицинского центра (США), показавший,

что «фекальная клизма» может вылечить псевдомембранозный колит, возбудителем которого является *C. Difficile*. В 2013 г. группа сотрудников Амстердамского академического медицинского центра доказала высокую степень эффективности бактериотерапии при лечении *C. Difficile* – ассоциированной болезни (CDCA) – 81,0 %, а при повторном проведении ТФМ – 94,0 % [30]. Результаты исследований являются важным шагом на пути раскрытия механизмов этой процедуры и ее дальнейшего практического применения. Вместе с тем донорский стул должен быть проверен на содержание паразитов, ВИЧ, других патогенных микробов, и найти такого «чистого» донора нелегко.

В здоровом организме кишечная микрофлора представляет собой биореактор, где метаболические взаимоотношения между различными микроорганизмами приобретают в процессе эволюции высокоорганизованный характер. В идеальном состоянии этот биореактор способен противодействовать любому вторжению болезнетворных микробов. Однако патогены применяют изощренную стратегию воздействия на экосистему кишечника, обеспечивая себе выживание. Одной из таких стратегий является полирезистентность бактерий. Вызываемая ими инфекция – серьезная проблема, решение которой требует разработки новых эффективных видов антибиотиков с одновременной поддержкой количества и разнообразия собственной микрофлоры. Такая поддержка может осуществляться за счет различных смесей бактерий, а еще лучше – их продуцентов, т. е. молекул и различных химических веществ, которыми легко регулировать и проще контролировать дозировку, что имеет несомненные преимущества по отношению к фекальным материалам (запах, безопасность и др.).

Эффективное восстановление микрофлоры может осуществляться за счет функционально направленной диетической поддержки – мощного и доступного инструмента программирования или «перепрограммирования» микрофлоры.

Естественно, изменить собственный геном невозможно, как и осуществить его контроль. Однако это можно компенсировать возможностью изменения микрофлоры и контроля над ней.

В геноме человека в 100 раз меньше генов, чем в микробиоме, что дает возможность изменять 99,0 % генетического материала исходя из поставленных задач [31].

Природа очень мудро распорядилась по воле просам формирования микробиоты от внутриутробного развития до глубокой старости человека. В утробе матери она полностью зависит от родительской микрофлоры, и эмбриону передается наиболее полезный и безопасный набор

бактерий. При естественных родах младенец контактирует с микрофлорой родовых путей и кишечника матери. Вот почему при кесаревом сечении необходимо нанесение на кожу ребенка вагинального мазка в качестве своеобразной «прививки». Это помогает направить развитие формирующего микробиома по естественному пути, запрограммированному природой.

Для дальнейшего формирования микрофлоры и иммунной системы необходимо грудное молоко как совершенный продукт эволюции. Содержащиеся в нем ДМУ и олигосахариды – идеальный рацион для развивающейся микробиоты ребенка.

Для взрослого человека главным условием сохранения здоровья и индигенной кишечной микрофлоры является наличие хорошо сбалансированного рациона, учитывающего требования современной нутрициологии, а также возраст, пол, особенности проживания и профессиональной деятельности [32; 33; 34; 35]. Немаловажное значение имеют собственный генетический портрет и дополнительное включение в рацион научно обоснованных биокомплексов про-, пре-, метабиотиков, а также их метаболитов, обеспечивающих функционирование иммунной системы на необходимом уровне.

Библиографический список

1. Russell, W.R.; Hoyles, L.; Flint, H.J., et al. Colonic Bacterial Metabolites and Human Health. *Current Opinion in Microbiology*. 2013. Vol. 16, iss. 3. Pp. 246–254. DOI: 10.1016/j.mib.2013.07.002.
2. Сонненбург Д., Сонненбург Э. Здоровый кишечник. Как обрести контроль над весом, настроением и самочувствием / пер. с англ. Е. Куприяновой М.: Манн, Иванов и Фербер, 2019. 256 с.
3. Sonnenburg, J.L.; Xu, J.; Leip, D.D., et al. Glycan Foraging in Vivo by an Intestine-Adapted Bacterial Symbiont. *Science*. 2005. Vol. 307, iss. 5717. Pp. 1955–1959. DOI: 10.1126/science.1109051.
4. So, D.; Whelan, K.; Rossi, M.; Morrison, M., et al. Dietary Fiber Intervention on Gut Microbiota Composition in Healthy Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2018. Vol. 107, iss. 6. Pp. 965–983. DOI: 10.1093/ajcn/nqy041.
5. Sonnenburg, E.D.; Sonnenburg, J.L. Starving Our Microbial Self: The Deleterious Consequences of a Diet Deficient in Microbiota-Accessible Carbohydrates. *Cell Metabolism*. 2014. Vol. 20, iss. 5. Pp. 779–786. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.07.003.
6. Trowell, H.C.; Burkitt, D.P. The Development of the Concept of Dietary Fibre. *Molecular Aspects of Medicine*. 1987. Vol. 9, iss. 1. Pp. 7–15. DOI: 10.1016/0098-2997(87)90013-6.
7. Schnorr, S.L.; Candela, M.; Rampelli, S., et al. Gut Microbiome of the Hadza Hunter-Gatherers. *Nature Communications*. 2014. Vol. 5. Article Number: 3654. Pp. 1–12. DOI: 10.1038/ncomms4654.
8. Yatsunenko, T.; Rey, F.E.; Manary, M.J., et al. Human Gut Microbiome Viewed across Age and Geography. *Nature*. 2012. No 486(7402). Pp. 222–227. DOI: 10.1038/nature11053.
9. Черешнев В.А., Позняковский В.М. Проблема продовольственной безопасности: национальные и международные аспекты // *Индустрия питания / Food Industry*. 2016. Т. 1, № 1. С. 6–14.
10. Черешнев В.А. Медицина в XXI веке // *Избранные лекции Санкт-Петербургского гуманитарного университета*. СПб.: Изд-во СПбГУП, 2020. Вып. 204. 40 с. ISBN 978-5-7621-1070-9.
11. Kendall, A.I. The Bacteria of the Intestinal Tract of Man. *Science*. 1915. Vol. 42, iss. 1076. Pp. 209–212. DOI: 10.1126/science.42.1076.209.
12. Smith, P.M.; Howitt, M.R.; Panikov, N., et al. The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic Treg Homeostasis. *Science*. 2013. Vol. 341, iss. 6145. Pp. 569–573. DOI: 10.1126/science.1241165.
13. Мечников И.И. Этюды оптимизма. М.: Эксмо, 2019. 252 с.

Bibliography

1. Russell, W.R.; Hoyles, L.; Flint, H.J., et al. Colonic Bacterial Metabolites and Human Health. *Current Opinion in Microbiology*. 2013. Vol. 16, iss. 3. Pp. 246–254. DOI: 10.1016/j.mib.2013.07.002.
2. Sonnenburg, D.; Sonnenburg, E. Zdorovyi Kishechnik. Kak Obresti Kontrol' nad Vesom, Nastroeniem i Samochuvstviem [Healthy Bowel. How to Gain Control over Weight, Mood and Well-Being]. Per. s Angl. E. Kupriyanovoi M.: Mann, Ivanov i Ferber, 2019. 256 p.
3. Sonnenburg, J.L.; Xu, J.; Leip, D.D., et al. Glycan Foraging in Vivo by an Intestine-Adapted Bacterial Symbiont. *Science*. 2005. Vol. 307, iss. 5717. Pp. 1955–1959. DOI: 10.1126/science.1109051.
4. So, D.; Whelan, K.; Rossi, M.; Morrison, M., et al. Dietary Fiber Intervention on Gut Microbiota Composition in Healthy Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2018. Vol. 107, iss. 6. Pp. 965–983. DOI: 10.1093/ajcn/nqy041.
5. Sonnenburg, E.D.; Sonnenburg, J.L. Starving Our Microbial Self: The Deleterious Consequences of a Diet Deficient in Microbiota-Accessible Carbohydrates. *Cell Metabolism*. 2014. Vol. 20, iss. 5. Pp. 779–786. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.07.003.
6. Trowell, H.C.; Burkitt, D.P. The Development of the Concept of Dietary Fibre. *Molecular Aspects of Medicine*. 1987. Vol. 9, iss. 1. Pp. 7–15. DOI: 10.1016/0098-2997(87)90013-6.
7. Schnorr, S.L.; Candela, M.; Rampelli, S., et al. Gut Microbiome of the Hadza Hunter-Gatherers. *Nature Communications*. 2014. Vol. 5. Article Number: 3654. Pp. 1–12. DOI: 10.1038/ncomms4654.
8. Yatsunenko, T.; Rey, F.E.; Manary, M.J., et al. Human Gut Microbiome Viewed across Age and Geography. *Nature*. 2012. No. 486(7402). Pp. 222–227. DOI: 10.1038/nature11053.
9. Chereshev, V.A.; Poznyakovskii, V.M. Problema Prodovol'stvennoi Bezopasnosti: Nacional'nye i Mezhdunarodnye Aspekty [Problem of Food Security: National and International Aspects]. *Industriya Pitaniya | Food Industry*. 2016. Vol. 1, no. 1. Pp. 6–14.
10. Chereshev, V.A. Medicina v XXI Veke [Medicine in the XXI Century]. *Izbrannye Lekcii Sankt-Peterburgskogo Gumanitarnogo Universiteta*. SPb.: Izd-vo SPbGUP, 2020. Vyp. 204. 40 p. ISBN 978-5-7621-1070-9.
11. Kendall, A.I. The Bacteria of the Intestinal Tract of Man. *Science*. 1915. Vol. 42, iss. 1076. Pp. 209–212. DOI: 10.1126/science.42.1076.209.
12. Smith, P.M.; Howitt, M.R.; Panikov, N., et al. The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic Treg Homeostasis. *Science*. 2013. Vol. 341, iss. 6145. Pp. 569–573. DOI: 10.1126/science.1241165.

14. McGovern, P.E.; Zhang, J.; Tang, J., et al. Fermented Beverages of Pre- and Proto-Historic China. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004. Vol. 101, no. 51. Pp. 17593–17598. DOI: 10.1073/pnas.0407921102.
15. Зольникова О.Ю., Ивашкин К.В., Бувеева Е.Л., Ивашкин В.Т. Микробиота кишечника, нутриенты и пробиотики с позиции взаимодействия оси «кишка – легкие» // *Вопросы питания*. 2019. Т. 88, № 3. С. 13–22. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10025.
16. Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Лундовских И.А., Дармов И.В., Гаврилов К.Е., Позолотина Н.В. Эволюция пробиотиков: историческая оценка и перспектива // *Дневник Казанской медицинской школы*. 2015. № 1 (7). С. 42–51.
17. Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Лундовских И.А., Дармов И.В., Шабалина М.Р., Подволоцкий А.С. Сравнительная экспериментальная оценка эффективности современных пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и метабитиков при коррекции нарушений микробиоценоза кишечника у животных с антибиотико-ассоциированным дисбиозом // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016. № 7 (131). С. 106–120.
18. Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Лундовских И.А., Шабалина М.Р., Дармов И.В. Трансплантация кишечной микробиоты // *Журнал международной медицины*. 2016. № 2 (19). С. 24–31.
19. Makki, K.; Deehan, E.C.; Walter, J., et al. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host Microbe*. 2018. Vol. 23, iss. 6. Pp. 705–715. DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.012.
20. Франк-Каменецкий М. Самая главная молекула: от структуры ДНК к биомедицине XXI века. М.: Альпина нонфикшн, 2017. 336 с.
21. Faith, J.J.; Guruge, J.L.; Charbonneau, M., et al. The Long-Term Stability of the Human Gut Microbiota. *Science*. 2013. Vol. 341, iss. 6141. Article ID 1237439. DOI: 10.1126/science.1237439.
22. Claesson, M.J.; Jeffery, I.B.; Conde, S., et al. Gut Microbiota Composition Correlates with Diet and Health in the Elderly. *Nature*. 2012. Vol. 488. Pp. 178–184. DOI: 10.1038/nature11319.
23. Cuervo, A.; Salazar, N.; Ruas-Madiedo, P., et al. Fiber from a Regular Diet Is Directly Associated with Fecal Short-Chain Fatty Acid Concentrations in the Elderly. *Nutrition Research*. 2013. Vol. 33, iss. 10. Pp. 811–816. DOI: 10.1016/j.nutres.2013.05.016.
24. Крокка Б. Твой второй мозг – кишечник. Книга-компас по невидимым связям нашего тела / пер. с пол. Н.М. Жарска. М.: Эксмо, 2019. 272 с.
25. Bercik, P.; Denou, E.; Collins, J., et al. The Intestinal Microbiota Affect Central Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Behavior in Mice. *Gastroenterology*. 2011. Vol. 141, iss. 2. Pp. 599–609. e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.052.
26. Wang, Z.; Klipfell, E.; Bennett, B.J., et al. Gut Flora Metabolism of Phosphatidylcholine Promotes Cardiovascular Disease. *Nature*. 2011. Vol. 472. Pp. 57–63. DOI: 10.1038/nature09922.
27. Insel, Th. The Top Ten Research Advances of 2012. National Institute of Mental Health. Directors Blog. 2012. Web. URL: <https://www.nimh.nih.gov/about/directors/thomas-insel/blog/2012/the-top-ten-research-advances-of-2012.shtml>.
28. Dethlefsen, L.; Reiman, D.A. Incomplete Recovery and Individualized Responses of the Human Distal Gut Microbiota to Repeated Antibiotic Perturbation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. Vol. 108, sup. 1. Pp. 4554–4561. DOI: 10.1073/pnas.1000087107.
29. Zhang, F.; Luo, W.; Shi, Y., et al. Should We Standardize the 1,700-Year-Old Fecal Microbiota Transplantation? *The American Journal of Gastroenterology*. 2012. Vol. 107, iss. 11. Pp. 1755–1756. DOI: 10.1038/ajg.2012.251.
13. Mechnikov, I.I. *Etyudy Optimizma [Etudes of Optimism]*. М.: Eksmo, 2019. 252 p.
14. McGovern, P.E.; Zhang, J.; Tang, J., et al. Fermented Beverages of Pre- and Proto-Historic China. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004. Vol. 101, no. 51. Pp. 17593–17598. DOI: 10.1073/pnas.0407921102.
15. Zolnikova, O.Yu.; Ivashkin, K.V.; Bueverova, E.L.; Ivashkin, V.T. *Mikrobiota Kishechnika, Nutrienty i Probiotiki s Pozicii Vzaimodeistviya Osi «Kishka – Legkie» [Microbiota of Intestinal Tract, Nutrients and Probiotics from the Interaction Position of the “Gut – Mild” axis]*. *Voprosy Pitaniya*. 2019. Vol. 88, no. 3. Pp. 13–22. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10025.
16. Chicherin, I.Yu.; Pogorelskiy, I.P.; Lundovskih, I.A.; Darmov, I.V.; Gavrilov, K.E.; Pozolotina, N.V. *Evoluciya Probiotikov: Istoricheskaya Ocenka i Perspektiva [Probiotics Evolution: Historical Assessment and Perspective]*. *Dnevnik Kazanskoi Medicinskoi Shkoly*. 2015. № 1 (7). Pp. 42–51.
17. Chicherin, I.Yu.; Pogorelskiy, I.P.; Lundovskih, I.A.; Darmov, I.V.; Shabalina, M.R.; Podvolockii, A.S. *Sravnitel'naya Eksperimental'naya Ocenka Effektivnosti Sovremennykh Probiotikov, Prebiotikov, Sinbiotikov i Metabiotikov pri Korrekcii Narushenii Mikrobiotsenoza Kishechnika u Zhivotnykh s Antibiotiko-Asotsiirovannym Disbiozom [Comparative Experimental Effectiveness Evaluation of the Modern Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Metabiotics in the Correction of Intestinal Microbiocenosis Disorders of Animals with Antibiotic-Associated Dysbiosis]*. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2016. No. 7 (131). Pp. 106–120.
18. Chicherin, I.Yu.; Pogorelskiy, I.P.; Lundovskih, I.A.; Shabalina, M.R.; Darmov, I.V. *Transplantatsiya Kishechnoi Mikrobioty [Transplantation of Intestinal Microbiota]*. *Zhurnal Mezhdunarodnoi Mediciny*. 2016. No 2 (19). Pp. 24–31.
19. Makki, K.; Deehan, E.C.; Walter, J., et al. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host Microbe*. 2018. Vol. 23, iss. 6. Pp. 705–715. DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.012.
20. Frank-Kameneckiy, M. *Samaya Glavnaya Molekula: ot Struktury DNK k Biomedicine XXI Veka [Most Important Molecule: from the Structure of DNA to Biomedicine of the XXI Century]*. М.: Al'pina Nonfikshn, 2017. 336 p.
21. Faith, J.J.; Guruge, J.L.; Charbonneau, M., et al. The Long-Term Stability of the Human Gut Microbiota. *Science*. 2013. Vol. 341, iss. 6141. Article ID 1237439. DOI: 10.1126/science.1237439.
22. Claesson, M.J.; Jeffery, I.B.; Conde, S., et al. Gut Microbiota Composition Correlates with Diet and Health in the Elderly. *Nature*. 2012. Vol. 488. Pp. 178–184. DOI: 10.1038/nature11319.
23. Cuervo, A.; Salazar, N.; Ruas-Madiedo, P., et al. Fiber from a Regular Diet Is Directly Associated with Fecal Short-Chain Fatty Acid Concentrations in the Elderly. *Nutrition Research*. 2013. Vol. 33, iss. 10. Pp. 811–816. DOI: 10.1016/j.nutres.2013.05.016.
24. Kropka, B. *Tvoi Vtoroi Mозg – Kishechnik. Kniga – Kompas po Nevimym Svyazyam Nashego Tela [Your Second Brain Is the Gut. The Book Is a Compass in the Invisible Relations of Our Bodies]*. Per. s Pol. N.M. Zharska. М.: Eksmo, 2019. 272 p.
25. Bercik, P.; Denou, E.; Collins, J., et al. The Intestinal Microbiota Affect Central Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Behavior in Mice. *Gastroenterology*. 2011. Vol. 141, iss. 2. Pp. 599–609. e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.052.
26. Wang, Z.; Klipfell, E.; Bennett, B.J., et al. Gut Flora Metabolism of Phosphatidylcholine Promotes Cardiovascular Disease. *Nature*. 2011. Vol. 472. Pp. 57–63. DOI: 10.1038/nature09922.

30. Nood, van E.; Vrieze, A.; Nieuwdorp, M., et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent Clostridium Difficile. The New England Journal of Medicine. 2013. Vol. 368, iss. 5. Pp. 407–415. DOI: 10.1056/nejmoa1205037.
31. Шенахан К. Умный ген. Какая еда нужна нашей ДНК / пер. с англ. А.М. Захарова. М.: Эксмо, 2018. 464 с.
32. Мартинчик А.Н. Индексы качества питания как инструмент интегральной оценки рациона питания // Вопросы питания. 2019. Т. 88, № 3. С. 5–12. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10024.
33. Позняковский В.М. Эволюция питания и формирование нутриома современного человека // Индустрия питания / Food Industry. 2017. Т. 2, № 3. С. 5–12.
34. Позняковский В.М. Безопасность продовольственных товаров (с основами нутрициологии). 2-е изд., испр. и доп. СПб.: ГИОРД, 2020. 368 с.
35. Пырева Е.А., Сафронова А.И. Роль и место пищевых волокон в структуре питания населения // Вопросы питания. 2019. Т. 88, № 6. С. 5–11. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10059.
27. Insel, Th. The Top Ten Research Advances of 2012. National Institute of Mental Health. Directors Blog. 2012. Web. URL: <https://www.nimh.nih.gov/about/directors/thomas-insel/blog/2012/the-top-ten-research-advances-of-2012.shtml>.
28. Dethlefsen, L.; Reiman, D.A. Incomplete Recovery and Individualized Responses of the Human Distal Gut Microbiota to Repeated Antibiotic Perturbation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. Vol. 108, sup. 1. Pp. 4554–4561. DOI: 10.1073/pnas.1000087107.
29. Zhang, F.; Luo, W.; Shi, Y., et al. Should We Standardize the 1,700-Year-Old Fecal Microbiota Transplantation? The American Journal of Gastroenterology. 2012. Vol. 107, iss. 11. Pp. 1755–1756. DOI: 10.1038/ajg.2012.251.
30. Nood, van E.; Vrieze, A.; Nieuwdorp, M., et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent Clostridium Difficile. The New England Journal of Medicine. 2013. Vol. 368, iss. 5. Pp. 407–415. DOI: 10.1056/nejmoa1205037.
31. Shenahan, K. Umnyi gen. Kakaya Eda Nuzhna Nashei DNK [What Kind of Food Does Our DNA Need?]. Per. s Angl. A.M. Zaharova. M.: Eksmo, 2018. 464 p.
32. Martinchik, A.N. Indeksy Kachestva Pitaniya kak Instrument Integral'noi Ocenki Raciona Pitaniya [Food Quality Indexes as a Tool for Integral Assessment of the Diet]. Voprosy Pitaniya. 2019. Vol. 88, no. 3. Pp. 5–12. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10024.
33. Poznyakovskiy, V.M. Evolyuciya Pitaniya i Formirovanie Nutrioma Sovremennogo Cheloveka [Nutrition Evolution and Formation of Modern Human Nutrition]. Industriya Pitaniya | Food Industry. 2017. Vol. 2, no. 3. Pp. 5–12.
34. Poznyakovskiy, V.M. Bezopasnost' Prodovol'stvennykh Tovarov (s Osnovami Nutriciologii) [Food Products Safety (with the Nutritionology Basics)]. 2-e izd., Ispr. i Dop. SPb.: GIORД, 2020. 368 p.
35. Pyreva, E.A.; Safronova, A.I. Rol' i Mesto Pishchevykh Volokon v Strukture Pitaniya Naseleniya [Place and Role of Dietary Fibers in the Food Structure of the Population]. Voprosy Pitaniya. 2019. Vol. 88, no. 6. Pp. 5–11. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10059.

Информация об авторах / Information about Authors

**Черешнев
Валерий Александрович**

Chereshnev,
Valeriy Aleksandrovich

Тел./Phone: +7 (343) 283-10-88
E-mail: kostrsp@mail.ru

Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
Президент Евразийского научно-исследовательского института человека
Евразийский научно-исследовательский институт человека
620144, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. 8 Марта/Народной Воли, 62/45

Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor,
President of the Eurasian Human Research Institute
Eurasian Human Research Institute
620144, Russian Federation, Ekaterinburg, 8 March/Narodnaya Volya St., 62/45

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3765-1224>

**Позняковский
Валерий Михайлович**

Poznyakovskiy,
Valeriy Mikhaylovich

Тел./Phone: +7 (3842) 73-48-56
E-mail: pvm1947@bk.ru

Заслуженный деятель науки РФ, доктор биологических наук, профессор, руководитель
научно-образовательного центра «Прикладная биотехнология и нутрициология»
Кемеровский государственный медицинский университет
650029, Российская Федерация, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22 А;
профессор кафедры технологии питания
Уральский государственный экономический университет
620144, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. 8 Марта/Народной Воли, 62/45

Honored Scientist of the Russia, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Research
and Education Center "Applied Biotechnology and Nutrition"
Kemerovo State Medical University
650029, Russian Federation, Kemerovo, Voroshilova St., 22 A;
Professor of the Food Technology Department
Ural State University of Economics
620144, Russian Federation, Ekaterinburg, 8 March/Narodnoy Volya St., 62/45

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7034-4675>