

DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-341-351
EDN: EBLUUAU

УДК 616.34:579.61]-048.25



Е.Г. Малаева*, И.О. Стома

Гомельский государственный медицинский университет,
Гомель, Республика Беларусь

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ МОДИФИКАЦИИ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА

E.G. Malaeva*, I.O. Stoma

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Possibilities and Prospects of Modification of the Intestinal Microbiome

Резюме

Микробиом кишечника является вариабельной системой, которая не только адаптируется к сигналам и информации, поступающей от человека, но и влияет на своего хозяина за счет сложной системы взаимодействий живых микроорганизмов, фагов, вирусов, плазмид, мобильных генетических элементов, молекул, синтезируемых микроорганизмами, в том числе их структурных элементов (нуклеиновых кислот, белков, липидов, полисахаридов), метаболитов (сигнальных молекул, токсинов, органических и неорганических молекул) и молекул, синтезируемых организмом человека. Модификация или модулирование микробиома путем коррекции рациона питания, характера физической активности, назначения компонентов персонализированных продуктов (пребиотиков, пробиотиков, парaproбиотиков, постбиотиков, аутопробиотиков) может приводить к изменению видового разнообразия, метаболического профиля микробиома кишечника и регуляции обменных процессов, локального и системного ответа на инфекционные заболевания, метаболизма лекарственных средств, деятельности многих органов и систем за счет наличия физиологических осей «микробиом кишечника–центральная нервная система», «микробиом кишечника–печень», «микробиом кишечника–почки» и некоторых других. Изучаются новые, таргетные направления модификации микробиома кишечника, которые заключаются в целенаправленном воздействии на патогенные микроорганизмы, в том числе внутриклеточные и устойчивые к антибактериальным лекарственным средствам.

Динамический характер кишечного микробиома, способность изменяться и адаптироваться под воздействием некоторых изученных факторов открывает новые перспективные направления медицинской профилактики и лечения соматических и психических заболеваний. Несомненно, модификация микробиома с клинической целью направлено на укрепление здоровья человека. Однако, индивидуальные, не всегда предсказуемые, изменения микробиома в ответ на модифицирующие факторы могут быть обусловлены уникальностью видового состава и функционального потенциала микроорганизмов у каждого человека.

Ключевые слова: микробиота, микробиом, антибиотики, пробиотики, пребиотики, трансплантация фекальной микробиоты

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 23.03.2022 г.

Принята к публикации 21.04.2022 г.

Для цитирования: Малаева Е.Г., Стома И.О. ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ МОДИФИКАЦИИ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(5): 341-351. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-341-351. EDN: EBLUUAU

Abstract

The gut microbiome is a variable system that not only adapts to signals and information coming from humans, but also affects its host due to a complex system of interactions of living microorganisms, phages, viruses, plasmids, mobile genetic elements, molecules synthesized by microorganisms, including their structural elements (nucleic acids, proteins, lipids, polysaccharides), metabolites (signaling molecules, toxins, organic and inorganic molecules) and molecules synthesized by the human body. Modification or modulation of the microbiome by correcting the diet, the intensity of physical activity, the appointment of components of personalized products (prebiotics, probiotics, paraprobiotics, postbiotics, autoprobiotics) can lead to changes in species diversity, the metabolic profile of the intestinal microbiome and the regulation of metabolic processes, local and

*Контакты: Екатерина Геннадьевна Малаева, e-mail: dr-malaeva@mail.ru

*Contacts: Ekaterina G. Malaeva, e-mail: dr-malaeva@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1051-0787>

systemic response to infectious diseases, drug metabolism, the activity of many organs and systems due to the presence of physiological axes "gut microbiome–central nervous system", "gut microbiome–liver", "gut microbiome–kidneys" and some others. New, targeted directions of modification of the intestinal microbiome are being studied, which consist in targeted exposure to pathogenic microorganisms, including intracellular and resistant to antibacterial drugs.

The dynamic nature of the intestinal microbiome, the ability to change and adapt under the influence of some of the studied factors opens up new promising areas of medical prevention and treatment of somatic and mental diseases. Undoubtedly, the modification of the microbiome for clinical purposes is aimed at improving human health. However, individual, not always predictable, changes in the microbiome in response to modifying factors may be due to the uniqueness of the species composition and functional potential of microorganisms in each person.

Key words: *microbiota, microbiome, antibiotics, probiotics, prebiotics, fecal microbiota transplantation*

For citation: Malaeva E.G., Stoma I.O. Possibilities and Prospects of Modification of the Intestinal Microbiome. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(5): 341-351. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-341-351. EDN: EBLUUAU

КЖК — короткоцепочечные жирные кислоты, ТФМ — трансплантация фекальной микробиоты

Введение

Микробиом кишечника человека представляет многогранную и сложную экосистему, плотно заселенную тысячами видов микроорганизмов, которые взаимодействуют между собой и организмом человека [1, 2].

Состав микробиоты варьирует у разных людей и зависит от генотипа хозяина и факторов окружающей среды, в том числе характера питания, физической активности, приема антибактериальных лекарственных средств [1–5]. Известно, что толстая кишка содержит больше микроорганизмов, чем другие отделы желудочно-кишечного тракта и преобладающими типами являются *Firmicutes* и *Bacteroides* [1–4]. Микробиота кишечника синтезирует метаболиты (короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), вторичные желчные кислоты, нейротрансмиттеры, другие), которые играют ключевую роль в регуляции динамического постоянства внутренней среды и устойчивости основных физиологических функций организма человека, а также патогенезе некоторых заболеваний [2, 6]. Роль клинически значимых бактериальных метаболитов заключается в поддержании барьерной функции кишечника, регуляции потребления пищи и расхода энергии (КЖК), иммунного ответа (КЖК, производные индола), риска развития кардиоваскулярных заболеваний (триметиламин-N-оксида), заболеваний печени (фенилацетат, ацетальдегид), центральной нервной системы (4-этилфенилсульфат) [7].

Модификация или модулирование микробиома предполагает воздействие какого-либо вмешательства, направленного на успешное и благотворное изменение нарушенной или истощенной микробиоты, в пользу здоровья человека. Целью модификации микробиома может быть увеличение количественного состава микробиоты, изменение относительного распределения видов или штаммов бактерий, их метаболической активности, вирулентности, бактериальных антигенов, способности формировать биопленки и другие. Однако следует помнить о сложной и динамичной, индивидуальной экосистеме, которая не является полностью изученной. Упрощенные представления о потенциальном влиянии пре-, пробиотиков и других компонентов на микробиом кишечника не отражают реальной сути проблемы и могут приводить к непредсказуемым эффектам [5].

Микробные взаимодействия и оси взаимосвязи микробиоты кишечника и других биотопов

Стабильность микробиома кишечника и его переносимость организмом хозяином реализуется несколькими механизмами, в частности, пространственным разделением микроорганизмов от собственно слизистой оболочки слоем слизи, синтезом антимикробных пептидов, секреторных иммуноглобулинов А, которые способствует удалению микроорганизмов с эпителиальной поверхности кишечника [3]. Стабильное микробное сообщество может противостоять вторжению чужеродных бактерий и распространению условно-патогенных микроорганизмов с помощью механизмов колонизационной резистентности. Один из путей — образование биопленок в кишечнике, что приводит к защите бактерий от агрессивных факторов и улучшению обмена питательными веществами между бактериями и организмом хозяина. Формирование биопленок полезными бактериями в кишечнике изучается, но доказанным является образование биопленок при патологических состояниях, например, *Bacteroides fragilis* при воспалительных заболеваниях кишечника [1, 3].

Взаимодействие между микроорганизмами может носить положительный (мутуализм, синергизм, комменсализм), отрицательный (аменсализм: хищничество, паразитизм, антагонизм, конкуренция) и нейтральный характер [3]. Особый тип взаимодействия между кишечными микробами известен как перекрестное питание или синтрофия, при котором микроорганизмы формируют высокоэффективные совместные метаболические пути, в ходе которых они обмениваются питательными веществами или другими соединениями. Кишечные микроорганизмы могут использовать взаимодополняющие способности друг друга к расщеплению питательных веществ и производству витаминов, которые поддерживают производство метаболитов для взаимного обмена. Например, *Akkermansia muciniphila* деградирует гликаны до олигосахаридов (галактозы, фруктозы, маннозы) и КЖК (ацетата, пропионата, 1,2-пропандиола), которые используются другими бактериями (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Anaerostipes caccae*, *Eubacterium halii*) для синтеза витамина B₁₂, КЖК (ацетата, пропионата,

бутирата) [8]. Популяции бифидобактерий также могут взаимодействовать между собой, а также с другими представителями микробиоты кишечника посредством перекрестного питания, при котором они коллективно используют свои сахаролитические свойства для метаболизма углеводов. Межвидовой перенос водорода является еще одним примером взаимовыгодного процесса в кишечнике, при котором один микроорганизм разлагает органические соединения, такие как полисахариды, и выделяет восстанавливающие эквиваленты в форме водорода, которые используются другим микроорганизмом в качестве донора электронов [3]. Аменсализм проявляется в конкуренции за питательные вещества, синтезе бактериоцинов и токсичных метаболитов. Например, микроцины, синтезируемые *Escherichia coli* в кишечнике, снижают активность других представителей семейства *Enterobacteriaceae* [9]. Бактерии могут использовать сигнальные молекулы, которые функционируют как система связи для информирования о плотности клеток, условиях диффузии и видовом составе окружающей среды, позволяя микробам коллективно изменять поведение в ответ на изменения [10]. Такая коммуникация внутри и между различными видами микроорганизмов может влиять на сеть взаимодействий, происходящих в экосистеме, и, таким образом, изменять состав микробиоты [1–3].

Значение кишечной микробиоты в развитии патологических состояний многих органов и систем стало очевидным после открытия осей взаимосвязи «микробиота кишечника — головной мозг», «микробиота кишечника — печень», «микробиота кишечника — дыхательная система», «микробиота кишечника — урогенитальный тракт», что сделало кишечник основным органом, отвечающим за здоровье человека. Результаты исследований взаимосвязи кишечной микробиоты и микробиоты других биотопов могут повлиять на стратегию ведения пациентов с хроническими заболеваниями и расширить возможности их профилактики и лечения [3, 11]. Например,

в исследовании Dubourg G., et al. (2020) установлено, что 64 % видов бактерий в образцах мочи совпадают с идентифицированными видами в микробиоте кишечника [12]. Кроме того, снижение частоты рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей после трансплантации фекальной микробиоты может подтверждать гипотезу взаимосвязи микробиоты кишечника и уробиоты [11, 13]. Потенциально, модификация микробиоты кишечника может приводить к изменению количественного и качественного состава микробиоты мочевыводящих путей, влагалища и других локализаций.

Модификация кишечного микробиома

Бактерии являются высоко пластичной и адаптивной системой. Модификация образа жизни и клинические вмешательства могут изменять микробиом кишечника (рис. 1). Следует принимать во внимание, что манипуляции, направленные на один или несколько видов бактерий (назначение антибактериальных лекарственных средств, пробиотиков, синбиотиков) могут опосредованно влиять на другие виды микроорганизмов ввиду наличия тесной взаимосвязи между ними [2, 3].

При модуляции микробиома необходимо уделять внимание потенциальным негативным последствиям, таким как увеличение доли патогенных видов микроорганизмов, передача устойчивости к антибиотикам или индукция патологических реакций хозяина.

Модификация образа жизни

В многочисленных исследованиях установлена взаимосвязь между характером питания, уровнем физической активности, наличием вредных привычек (курения, употребления алкоголя, психоактивных веществ) и микробиомом кишечника, а также других биотопов (кожи, ротовой полости, урогенитального тракта, др.) [14–32].

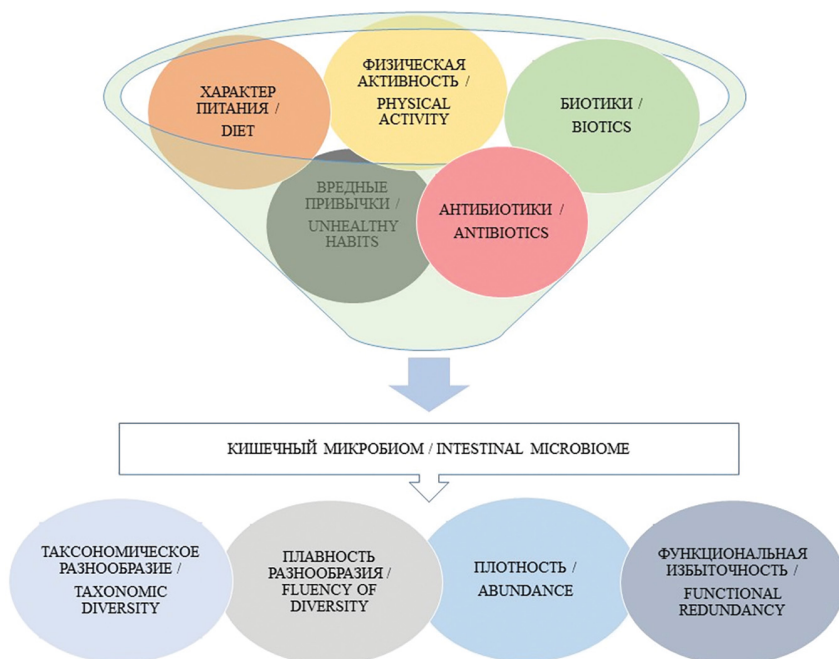


Рисунок 1. Основные факторы и параметры модификации кишечного микробиома
Figure 1. The main factors and parameters of modification of the intestinal microbiome

Характер питания

Взаимосвязь между питанием, микробиотой и здоровьем человека не вызывает сомнения. Диета является одним из ключевых факторов, определяющих вариабельность микробиома, и может быть важным связующим звеном между рационом питания и здоровьем человека. Долгосрочные диеты ассоциируются с динамическим изменением состава, метаболической активности микробиома кишечника, в то время как краткосрочных диетических изменений недостаточно, чтобы вызвать серьезные изменения в экосистеме [14].

Общий рацион питания, потребление и соотношение макро- и микроэлементов влияют на видовое разнообразие и метаболический профиль микробиома кишечника. Кроме продуктов ферментации макроэлементов (КЖК, жирных кислот с разветвленной цепью, фенольных метаболитов, др.) существует бесчисленное множество метаболитов, образующихся в результате биоконверсии пищевых субстратов, второстепенных компонентов пищевых продуктов, микроэлементов, которые могут потенциально влиять на здоровье человека [2, 3, 14].

Влияние на микробиом потребляемых с пищей углеводов обусловлено их характеристикой и особенностями пищеварения человека. Неперевариваемые пищевые волокна, по определению, не перевариваются сахаролитическими ферментами человека, соответственно, они подлежат ферментации в толстой кишке, а в случае устойчивости к ферментации — экскреции с калом. Пищевые волокна влияют на видовой состав и метаболический профиль микробиома кишечника. У людей с высоким потреблением растительной клетчатки наблюдается преобладание бактерий филума *Prevotella* над *Bacteroides*, высокое содержание *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* по сравнению с диетами с низким содержанием клетчатки или плацебо [14, 15]. Когда количество неперевариваемых пищевых волокон снижено, бактерии могут перейти к альтернативным источникам энергии из рациона питания или могут разлагать гликаны хозяина, присутствующие в слое слизи кишечника, способствуя развитию воспалительных состояний, связанных с ними аллергических, инфекционных и аутоиммунных заболеваний [16].

Резистентный крахмал, который не переваривается в тонкой кишке, может обеспечить не меньше углеводного субстрата для микробиоты, чем пищевые волокна. Изменение микробиома кишечника в ответ на потребление разных видов резистентного крахмала (гранулированного, модифицированного, др.) может зависеть от исходного профиля микробиома человека. Аналогичным образом, неабсорбируемые сахарные спирты, встречающиеся в природе и добавляемые в пищу в качестве низкокалорийных подсластителей, обеспечивают субстрат для кишечной ферментации. Увеличение количества *Bifidobacterium spp.* наблюдается после потребления изомальтозы, мальтита, лактитола и ксилита [17]. Диеты с высоким содержанием углеводов способствуют росту *Clostridium cluster XVIII*, *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae* [5].

У людей с высоким потреблением жира (69,5 % жира в качестве энергии) изменяется состав микробиоты кишечника за счет увеличения бактерий, устойчивых к желчи, в том числе *Alistipes*, *Bilophia*, *Bacteroides* и снижения количества бактерий, субстратом которых являются углеводы — *Roseburia*, *Eubacterium*, *Ruminococcus* [18]. Диета с низким содержанием жира (20 % жира в качестве энергии) увеличивает альфа-разнообразие микробиоты кишечника и относительное обилие бактерий *Blautia* и *Faecalibacterium* [14, 19].

Количество и качество потребляемых белков (белок красного мяса, белого мяса, немясные источники белка) могут модулировать микробиом кишечника. Например, применение диеты с высоким содержанием белка и ограниченным потреблением калорий у пациентов с избыточным весом приводит к снижению численности *Eubacterium rectale* и *Collinsella aerofaciens* [14]. Однако, сложно ассоциировать изменения микробиома у этих пациентов только с потреблением белка, так как другие факторы, в частности, снижение потребления энергии, могли влиять на микробное разнообразие.

Несмотря на небольшое количество исследований по изучению модифицирующей функции витаминов и минералов на микробиом кишечника, не вызывает сомнения факт, что они играют важное значение в симбиотических отношениях между хозяином и микроорганизмами и выполняют определенную роль в формировании микробного состава в кишечнике. Витамин К и витамины группы В содержатся в рационе питания, но также могут синтезироваться кишечными бактериями, а затем распределяться между видами посредством перекрестного взаимодействия [1]. Конкуренция за минералы, которые являются необходимыми кофакторами для ряда метаболических процессов человека и микробов, также может определять виды, способные расти и сохраняться в экосистеме кишечника. Например, высокий уровень железа в кишечнике связан с усилением роста патогенных микроорганизмов [20].

Снижение риска хронических заболеваний связано со здоровыми режимами питания, такими как средиземноморская диета и диеты на растительной основе [21, 22].

Западная диета характеризуется высоким потреблением мяса, насыщенных жиров, сахаров, обработанных злаков и низким потреблением клетчатки. Западная модель питания у мужчин, проживающих в общинах, ассоциируется с более высокой численностью таких видов микроорганизмов, как *Alistipes*, *Anaerotruncus*, *Collinsella*, *Coprobacillus*, *Desulfovibrio*, *Dorea*, *Eubacterium* и *Ruminococcus* [14, 23]. В то же время *Prevotella copri*, направленная на переваривание углеводов, значительно реже встречается у лиц западной популяции [24].

Средиземноморская диета характеризуется высоким потреблением продуктов растительного происхождения, таких как фрукты, овощи, цельные злаки и бобовые, потреблением умеренного количества рыбы, птицы и вина, оливкового масла в качестве основного источника жира, небольшого количества молочных продуктов. Средиземноморская диета у людей с избыточным весом и ожирением демонстрирует увеличение *Faecalibacterium prausnitzii* (участвует в синтезе

КЖК — бутирата) и уменьшение *Ruminococcus gnavus* (предположительно, оказывает провоспалительное действие) [14, 25].

Вегетарианские диеты характеризуются высоким потреблением продуктов растительного происхождения, соответственно, клетчатки. Веганские диеты лишены всех продуктов животного происхождения. У беременных женщин при соблюдении вегетарианской диеты наблюдается увеличение бактерий рода *Roseburia* семейства *Lachnospiraceae* и снижение количества бактерий *Collinsella* и *Holdemanella* [26]. У веганов и вегетарианцев выше разнообразие микробных генов и белков, принимающих участие в гидролизе полисахаридов, белков и синтезе витаминов [14, 27].

Кетогенные диеты с очень низким содержанием углеводов характеризуются высоким потреблением жиров, умеренным потреблением белков и очень низким потреблением углеводов, что способствует развитию кетоза. Кетогенная диета у детей с резистентной к терапии эпилепсией может приводить к модификации микробиома кишечника — снижению численности бактерий типа *Firmicutes*, семейств *Bifidobacterium*, *Eubacterium rectale*, *Dialister* и увеличению бактерий типа *Bacteroides* [14, 28]. У элитных спортсменов после применения кетогенной диеты наблюдается увеличение бактерий типа *Bacteroides* и *Dorea* и снижение *Faecalibacterium* [29].

Модифицированная средиземноморско-кетогенная диета повышает обилие бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, родов *Akkermansia*, *Slackia*, *Christensenellaceae* и *Erysipelotrichaceae* и приводит к снижению бактерий семейства *Bifidobacterium* и *Lachnobacterium*. Интересно, что этот тип диеты связан со снижением биомаркеров болезни Альцгеймера в спинномозговой жидкости [14].

Палеолитическая диета характеризуется потреблением мяса на травяном корме, рыбы, морепродуктов, свежих фруктов и овощей, яиц, орехов и семян, растительных масел. У людей, приверженных палеолитической диете, наблюдается увеличение количества бактерий, устойчивых к желчи, аналогично людям с высоким потреблением жиров [14, 18].

Таким образом, характер питания человека, несомненно, влияет на видовое разнообразие и метаболический потенциал микробиома кишечника. Здоровый рацион питания, с высоким содержанием растительной пищи, поддерживает благоприятные профили микробиома с более высоким содержанием видов, способных к ферментации углеводов. Однако, ввиду высокого уровня межиндивидуальной изменчивости микробиома человека, четко определенные профили микробиома, которые соответствуют конкретным режимам питания или потребления питательных веществ, до настоящего времени не установлены. Перспективным направлением исследования является изучение роли диет в модификации микробиоты, метаболома, направленных на лечение и профилактику хронических заболеваний. Чтобы сформулировать клинически значимые рекомендации по питанию для повышения устойчивости микробиома кишечника, исследования микробиома должны интегрировать эпидемиологию

популяционного масштаба с узкими, но глубокими клиническими исследованиями в области персонализированного питания, включая подходы, помогающие понять механизмы индивидуальной реакции на модулирующие вмешательства. Кроме того, будущие исследования должны выходить за рамки подхода с одним питательным веществом и фокусироваться на влиянии всей диеты на микробиом кишечника [1, 14].

Физическая активность

Физическая активность является одним из основных факторов, который оказывает независимое влияние на состав и метаболическую активность микробных сообществ кишечника, приводя к общему увеличению биоразнообразия, увеличению числа бактерий, синтезирующих КЖК, утилизирующих лактат, при одновременном снижении потенциальных патобионтов. Некоторые из этих изменений имеют стойкий характер, не зависят от возраста, веса, потребления пищи [5, 30, 31].

Потенциальные механизмы, лежащие в основе модификации микробиома кишечника при физической активности, разнообразны — повышение перистальтики кишечника, активности кишечной нервной системы, секреции слизи, иммунитета слизистой оболочки кишечника, целостности слизистого барьера, доступности питательных веществ, изменение кровообращения, pH кишечника, энтерогепатической циркуляции желчных кислот, способности образования биопленок [30, 32].

Клинические вмешательства

Клинические вмешательства могут вызывать разнонаправленные изменения микробиома кишечника. С одной стороны, назначение антибактериальных лекарственных средств приводит к коллатеральному, часто негативному, изменению микробиома кишечника и формированию антибиотикорезистентных штаммов. С другой стороны, раскрытие защитного действия полезной микрофлоры и их биоактивных метаболитов привело к появлению различных функциональных биотиков, таких как пробиотики, пребиотики, синбиотики, постбиотики, пробиотики следующего поколения, психобиотики, онкобиотики, фармабиотики, интеллектуальные пробиотики и метабиотики, которые направлены на пользу здоровью человека и нашли широкое применение в клинической практике.

Антибактериальные лекарственные средства

Антибиотикотерапия вызывает одно из наиболее серьезных нарушений микробиома кишечника, действуя не только на патогены, на которые она направлена, но и на других представителей микробиоты. Например, антибиотики с выраженной активностью против анаэробов вызывают длительное снижение относительной численности *Bifidobacterium* (ципрофлоксацин, клиндамицин) и *Bacteroides* (клиндамицин) [33]. β -лактамы и фторхинолоны приводят к увеличению соотношения филумов *Bacteroides/Firmicutes* и снижению микробного разнообразия за счет сокращения основной

филогенетической микробиоты с 29 до 12 микробных таксонов [34]. В результате происходит снижение микробного разнообразия и функционального потенциала микробиоты кишечника [1–4].

Пероральный прием антибактериальных лекарственных средств оказывает не только прямое воздействие на рост микроорганизмов в кишечнике, но и приводит к уменьшению толщины пристеночной слизи, изменению pH кишечника, снижению синтеза антимикробных пептидов, КЖК (бутирата), иммунной толерантности [3]. Например, прием ампициллина связан со снижением количества кислотопродуцирующих бактерий и изменению pH кишечника от слабокислой до нейтральной реакции, пероральный прием ванкомицина приводит к снижению относительной численности *Coprococcus eutactus* и *Faecalibacterium prausnitzii* — продуцентов бутирата [35]. Протективная роль КЖК и кислой среды кишечника заключается в поддержании гомеостаза за счет противодействия массивному размножению таких опасных бактерий, как *Klebsiella* [3].

Последствием изменения микробиоты кишечника после применения антибиотиков может быть снижение устойчивости к колонизации патогенами, что повышает восприимчивость к инфекциям [36]. Примером может служить антибиотик-ассоциированная диарея, вызванная внутрибольничным патогеном *Clostridioides difficile* [1]. Еще одной проблемой может быть появление устойчивых к антибиотикам микроорганизмов, которые могут сохраняться в микробном сообществе длительное время после окончания антибиотикотерапии и вызывать трудности в лечении бактериальных инфекций [3, 37].

Длительность и характер изменений микробиома кишечника после проведения антибактериального лечения изучаются. По данным Kriss M., et al. (2018) бактериальное разнообразие снижается в течение недели после антибактериальной терапии, затем начинает восстанавливаться, но не возвращается в первоначальное состояние [38]. Представляет интерес долгосрочное (в течении нескольких лет и десятилетий) изучение видового состава микробиоты кишечника и антибиотикорезистентности бактерий у людей после назначения антибактериальных лекарственных средств.

Глубина повреждающего воздействия на представителей микробиоты кишечника зависит от химической природы, целевого спектра действия, фармакокинетических и фармакодинамических свойств, дозы и продолжительности, способа введения и выведения лекарственного средства, микробного разнообразия, функциональной избыточности, метаболической гибкости микробиома кишечника до начала лечения, иммунологической толерантности, толщины слизи, степени кровоснабжения и насыщения кислородом, уровня перистальтики кишечника и некоторых других факторов. В связи с этим степень и направление изменений в ответ на лечение антибактериальными лекарственными средствами в высшей степени индивидуальны [35].

Обоснованное назначение антибактериальных лекарственных средств, ранняя деэскалация антибактериальной терапии позволяют снизить неблагоприятные воздействия антибиотиков на микробиом человека.

Кроме того, в настоящее время разрабатываются альтернативные методы противомикробной терапии, которые направлены на избирательное уничтожение возбудителей инфекции без повреждения других представителей микробиома.

Пребиотики

Пребиотики — вещества, которые приводят к специфическим изменениям состава и/или функции микробиоты, направленным на пользу здоровью человека. К наиболее важным группам пребиотиков относят вещества из группы фруктоолигосахаридов и галактоолигосахаридов, которые при пероральном приеме избирательно ферментируются кишечными микроорганизмами до КЖК, в основном ацетата, пропионата и бутирата, которые взаимодействуют с рецепторами свободных жирных кислот и, таким образом, модулируют метаболическую активность кишечных колонцитов и энтероцитов, укрепляют целостность эпителия кишечника, поддерживают гомеостаз кишечника, влияют на иммунную систему, изменяют эпигенетическую сигнатуру хозяина [3, 6, 39].

Пробиотики

Пробиотики — это препараты живых микроорганизмов, которые направлены на пользу здоровью организма человека при использовании в адекватных количествах [3, 39, 40].

Среди полезных функций пробиотиков известны такие как поддержание устойчивости к колонизации, улучшение метаболизма и утилизации конечных продуктов распада энергетических субстратов, продукция веществ, необходимых для человека, регуляция местного иммунитета, восстановление кишечного барьера, улучшение метаболизма лекарств и ксенобиотиков, регуляция метаболизма желчных кислот, восстановление собственной микробиоты человека. Антагонистическая активность пробиотиков против широкого спектра патогенных микроорганизмов может быть опосредована синтезом противомикробных соединений, таких как органические кислоты, перекись водорода, КЖК, диоксид углерода, диацетил, реутерин, ацетальдегид, фенилмолочная кислота, бактериоцины и бактериоциноподобные ингибирующие соединения, биосурфактанты и другие низкомолекулярные соединения [6].

Адгезивность пробиотиков, которая ранее считалась важным полезным свойством бактерии, в настоящее время относится к отрицательному признаку штамма, так как многие адгезины рассматриваются как факторы патогенности и адгезия пробиотических бактерий к эпителию кишечника может осуществляться только при отсутствии слизистого слоя, что характерно для патологии.

В качестве пробиотиков чаще применяют бактерии родов *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Bacillus spp.*, отдельные штаммы *Escherichia Coli* и грибов рода *Saccharomyces*. Пробиотики обладают широким спектром действия, могут быть монокомпонентные и поликомпонентные. Zendeboodi F., et al. (2020) предложили новую концепцию истинных пробиотиков и псевдопробиотиков, основанную на их

метаболической активности. Она заключается в том, что истинные пробиотики включают жизнеспособные микроорганизмы, способные синтезировать биохимические метаболиты, псевдопробиотики состоят из спор и бактерий, которые подверглись любому типу воздействия (температура, pH, недостаток питательных веществ, осмотическое давление и т.д.), приводящему к метаболическому покою [39, 41].

Клинические исследования выявили эффективность применения некоторых штаммов пробиотиков у большинства пациентов с синдромом раздраженного кишечника, воспалительными заболеваниями кишечника [6, 42]. Однако, в зависимости от индивидуальных особенностей организма человека и сопутствующих заболеваний, пробиотики могут оказывать не только позитивное или нейтральное, но и, в редких случаях, негативное воздействие на организм [3, 6, 42]. В связи с этим назначение пробиотиков должно быть обоснованным и индивидуальным, включая мониторинг нежелательных реакций.

Синбиотики

Концепция синбиотиков основана на комбинации пребиотиков (веществ) и пробиотиков (микроорганизмов), которая повышает жизнеспособность, выживаемость и успешную имплантацию или колонизацию пробиотических бактерий в кишечнике. Например, хорошо изучена комбинация бифидобактерий или лактобацилл с фруктоолигосахаридами, инулином и олигофруктозой. Синбиотическая комбинация проявляет синергетический эффект, подавляя рост патогенных и усиливая рост полезных микроорганизмов. Пребиотики в сочетании с пробиотиками улучшают усвоение минералов, снижают уровень холестерина, нормализуют метаболический профиль и препятствуют развитию сахарного диабета 2 типа, ожирения и воспаления. Несмотря на многочисленные положительные эффекты синбиотиков, для их разработки должен проводиться тщательный отбор пробиотиков и пребиотиков для обеспечения максимального благотворного воздействия на здоровье человека [3, 6, 39].

Фармабиотики

Фармабиотики — это полезные комменсальные микробы, дрожжи, бактериофаги или их производные биомолекулы (витамины, КЖК, γ -аминомасляная кислота, серотонин, катехоламины, ацетилхолин, конъюгированная линолевая кислота, антимикробные, экзополисахариды), которые доказали эффективность и безопасность в клинических испытаниях [6, 39].

Постбиотики (мета-, парaproбиотики)

Постбиотики — нежизнеспособные бактериальные продукты или продукты метаболизма микроорганизмов, которые обладают биологической активностью в организме хозяина. Постбиотические молекулы представляют собой смесь метаболических продуктов живых пробиотических бактерий, таких как витамины, КЖК, внеклеточно-секретируемые биосурфактанты, секретируемые белки или пептиды, органические кислоты,

бесклеточный супернатант, аминокислоты и высвобождаемые компоненты после бактериального лизиса. Ультрафиолетовые лучи (5-30 мин), тепловая инаktivация (60-121 °C / 5-60 мин), ионизационное излучение (10 кГр) и обработка ультразвуком используются для получения различных постбиотических компонентов [39].

Парапробиотики представляют собой инаktivированные/нежизнеспособные микробные клетки пробиотиков, содержащие тейхоевые кислоты, мукопептиды, полученные из пептидогликанов, поверхностные белки, полисахариды, такие как экзополисахариды, поверхностные выступающие молекулы, такие как пили, фимбрии, жгутики или сырые клеточные экстракты со сложным химическим составом, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу человеку [6, 39].

Трансплантация фекальной микробиоты

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) является медицинской процедурой, которая основана на замене микробиоты хозяина микробиотой здорового донора [3, 5, 43].

ТФМ может рассматриваться в качестве альтернативного способа лечения пациентов с *Clostridioides difficile*-ассоциированной инфекцией: часто рецидивирующей — при наличии двух эпизодов, потребовавших госпитализации или трех и более подтвержденных эпизодов заболевания; тяжелой — при отсутствии ответа на стандартное лечение; фульминантной — в случае невозможности проведения хирургического вмешательства [44, 45].

ТФМ может быть перспективным методом лечения многих заболеваний и расстройств, связанных с изменением микробиоты кишечника — метаболических заболеваний, функциональных и воспалительных заболеваний кишечника, заболеваний печени, аутоиммунных, гематологических, нейродегенеративных, аллергических заболеваний, аутизма, злокачественных новообразований, при резистентности к антибактериальным препаратам [3, 5, 44, 45]. Однако, следует учитывать наличие возможных нежелательных реакций после проведения ТФМ (рис. 2) [3, 6, 45].

Таким образом, несмотря на свою доказанную эффективность, ТФМ остается комплексной и затратной процедурой, которая имеет риски развития побочных коллатеральных эффектов.

Перспективные направления модуляции микробиома кишечника

Наиболее перспективные направления модуляции микробиома кишечника с лечебной и профилактической целью представлены в таблице 1 [3, 6, 46].

Для снижения неблагоприятных последствий ТФМ перспективным направлением является введение пациенту микробных коктейлей и аутопробиотиков. В состав наиболее перспективных микробных коктейлей могут быть включены микроорганизмы семейств *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Bacteroides* [3]. Другие



Таблица 1. Перспективные направления микробиом-ассоциированных вмешательств
Table 1. Prospects of microbiome-associated interventions

Наименование вмешательства / Type of the intervention	Принцип вмешательства / The principle of the intervention	Потенциальные эффекты вмешательства / Potential effects of the intervention
Микробные коктейли / Microbial cocktails	введение пациенту подготовленной и очищенной смеси из полезных представителей микробиома / administration to the patient of a prepared and purified mixture of beneficial types of the microbiome	- альтернатива трансплантации фекальной микробиоты/ alternative fecal microbiota transplantation - влияние на метаболические процессы/ effect on metabolic processes
Персонализированная симбионтная терапия (аутопробиотики)/ Personalized symbiotic therapy (autoprobiotics)	выделение чистых культур отдельных представителей микробиоты, их генетический анализ, культивирование вне организма и введение обратно в кишечник человека/ isolation of pure cultures of individual types of the microbiota, their genetic analysis, cultivation outside the body and administration back into the human intestine	- альтернатива трансплантации фекальной микробиоты/ alternative fecal microbiota transplantation - профилактика и контроль течения заболеваний/ prevention and diseases control
Пробиотики следующего поколения / Next-generation probiotics	использование нетрадиционных кишечных комменсальных бактерий, таких как <i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Eubaterum hallii</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , представителей кластеров клостридий IV, XIVa и XVIII и др. и их метаболитов / the use of non-traditional intestinal commensal bacteria, such as <i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Eubaterum hallii</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , clusters of Clostridium IV, XIVa and XVIII, etc. and their metabolites	расширение потенциала пробиотиков / expanding the potential of probiotics
Бактериальные лиганды / Bacterial ligands	введение микробных лигандов — агонистов Толл-подобных рецепторов — 4, 5, 7/8 / administration of microbial ligands — agonists of Toll-like receptors — 4, 5, 7/8	восстановление врожденного иммунитета и защита от развития инфекции / restoration of innate immunity and protection against infection
Малые молекулы / Small molecules	введение тиопептидов — лактоциллина, рибоцила, бактериоцинов (турицина CD, авидоцина CD) / administration of thiopeptides — lactocillin, ribocil, bacteriocins (turicin CD, avidocin CD)	целенаправленное воздействие на патогенные микроорганизмы / targeted exposure to pathogenic microorganisms
Таргетная антибактериальная терапия / Targeted antibacterial therapy	введение конъюгированного комплекса «антибиотик-антитело против патогена» / administration of the conjugated complex «antibiotic-antibody against pathogen»	целенаправленное воздействие на патогенные микроорганизмы, в том числе внутриклеточные / targeted exposure to pathogenic microorganisms, including intracellular
CRISP-CAS9 методы геной инженерии / CRISPR-CAS9 methods of genetic engineering	CRISP-CAS9 представляет собой иммунную систему бактерий, которая может быть модифицирована методами молекулярной генетики / CRISP-CAS9 is a bacterial immune system that can be modified by molecular genetics methods	целенаправленное воздействие на патогенные микроорганизмы, в том числе устойчивые к антибиотикам / targeted exposure to pathogenic microorganisms, including those resistant to antibiotics

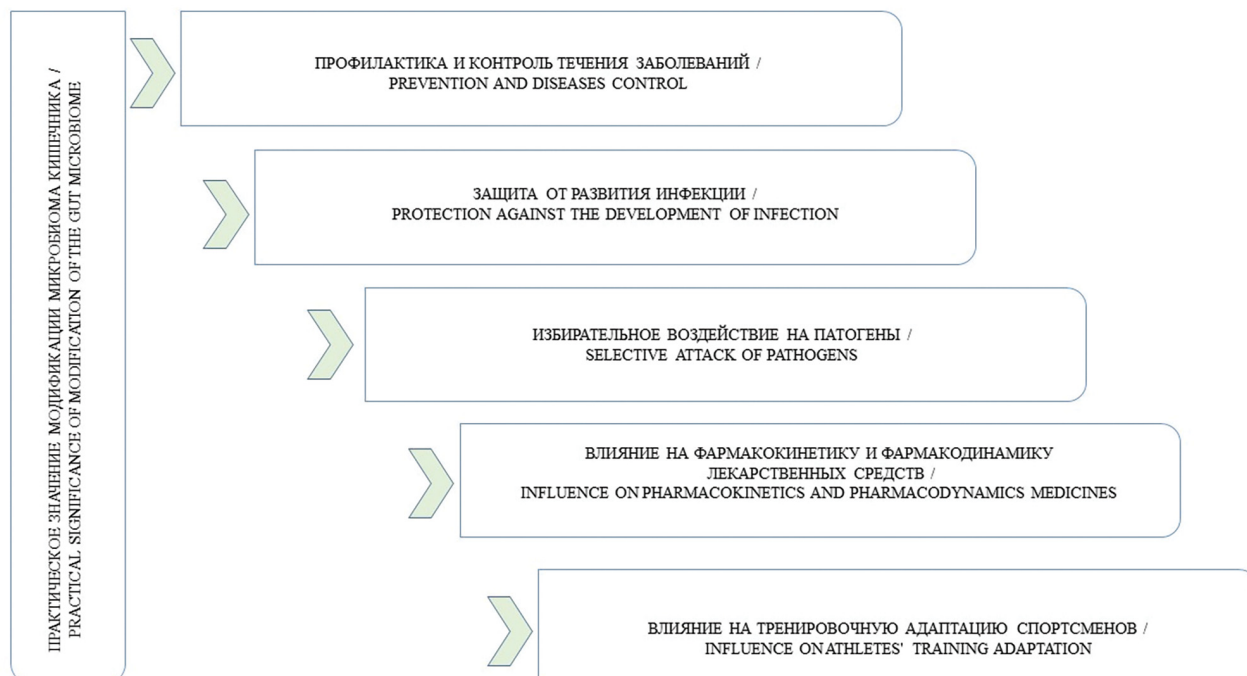


Рисунок 3. Потенциальные практико-ориентированные перспективы модификации микробиома кишечника
Figure 3. Potential practice-oriented prospects for modification of the gut microbiome

виды микроорганизмов могут быть использованы в зависимости от конечной цели. Например, введение экспериментальным животным с почечной недостаточностью микробного коктейля из трех штаммов бактерий фекальной микробиоты (родов *Escherichia*, *Bacillus*, *Enterobacter*), которые метаболизируют мочевины и креатинин в аминокислоты, приводит к значительному снижению концентрации мочевины и креатинина в крови животных и не вызывает побочных эффектов [47]. Перспективным является изучение эффективности и безопасности микробных коктейлей у спортсменов и пациентов с различными заболеваниями [5, 48].

Масштабное применение антибактериальных лекарственных средств привело к развитию инфекций, возникающих на фоне колонизации пациентов антибиотикорезистентными патогенами, например, ванкомицинрезистентными энтерококками, метициллинрезистентным золотистым стафилококком и чрезвычайно резистентными энтеробактериями. В связи с высоким повреждающим потенциалом классических антибактериальных лекарственных средств рассматриваются альтернативные методы целенаправленного воздействия на патогенные микроорганизмы — назначение таргетной антибактериальной терапии, малых молекул, бактериофагов, CRISPR-CAS9 методов геной инженерии [3].

Практическое значение модификации кишечного микробиома

Стремительное развитие науки и проведение большого количества исследований в области изучения микробиома человека, его характеристик, роли в организме человека, взаимосвязи с развитием заболеваний приведут

к внедрению в клиническую практику рекомендаций, основанных на методах воздействия на микробиом пациентов с конкретными целями, например, для профилактики атеросклероза, неалкогольной жировой болезни печени, контроля течения сахарного диабета, оптимизации ответа на лечение онкологических заболеваний, повышения выносливости и ускорения восстановления спортсменов после нагрузки (рис. 3)[3–5, 29–31].

Главными методами воздействия на микробиом человека будут модификация образа жизни, специализированные диеты, введение полезных микробных сообществ, индивидуализированная антибактериальная терапия.

Заключение

Накопление новых научных знаний привело к пониманию роли микробиома кишечника в качестве органа, который поддерживает и регулирует гомеостаз организма человека, участвует в патогенезе патологических состояний и заболеваний. Многочисленные научные исследования установили взаимосвязь между дисбалансом кишечного микробиома и развитием соматических и психических заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет, бронхиальная астма, аллергические заболевания, атопическая экзема, неалкогольная жировая болезнь печени, воспалительные заболевания кишечника, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера и некоторых других [1–3, 11]. Обсуждается роль микроорганизмов кишечника в развитии анкилозирующего спондилоартрита, системной красной волчанки, псориаза, бактериального вагиноза, инфекций мочевыводящих путей [3, 4]. Доказано, что кишечная микробиота участвует в биотрансформации лекарственных средств,

повышая или, наоборот, снижая их эффективность [3]. Поэтому в ближайшем будущем при изучении фармакокинетики или компьютерном моделировании новых лекарственных средств придется учитывать особенности кишечной микробиоты.

Представление о параметрах, характеризующих микробиом в норме, в настоящее время только формируется. Большое количество микроорганизмов и их роль в организме человека остаются неидентифицированными. Воздействия, направленные на модификацию микробиома кишечника, лежат в основе микробиом-ассоциированной медицины, которая является активно развивающейся областью науки. Однако на практике не всегда возможно оценить диапазон потенциальных взаимодействий между вмешательством и рационом питания хозяина, геномом, иммунной системой, местными комменсальными бактериями, что может приводить к отсутствию должного ответа на вмешательство или развитию негативных эффектов. В связи с этим уникальные проекты по изучению микробиома кишечника и возможностей его программируемой модуляции при заболеваниях человека являются базисом для новых знаний о микробиоме, которые будут способствовать развитию персонализированной медицины.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Малаева Е.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1051-0787>): концепция и дизайн статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, взаимодействие с редакцией в процессе подготовки публикации к печати

Стома И.О. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>): научная консультация, редактирование текста, утверждение финального варианта статьи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Malaeva E.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1051-0787>): concept and design of the article, review of literature on the topic of the article, writing the text of the manuscript, interaction with the editors in the process of preparing the publication for printing

Stoma I.O. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>): scientific advising, text editing, approval of the final version of the article

Список литературы/ References:

- Fassarella M., Blaak E.E., Penders J., et al. Gut microbiome stability and resilience: elucidating the response to perturbations in order to modulate gut health. *Gut*. 2021; 70(3): 595–605. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321747>
- Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры. Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология. 2015; 124(12): 6–29. Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vahitov T.Ya. Metabolic intestinal dysbiosis and its biomarkers. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015; 124(12): 6–29 [In Russian].
- Стома И.О. Микробиом в медицине. Москва, ГЭОТАР-Медиа. 2020; 320 с. Stoma I.O. Microbiome in medicine. Moscow, GEOTAR-Media. 2020; 320 p. [In Russian].
- Малаева, Е.Г. Инфекции мочевыводящих путей и микробиота. Проблемы здоровья и экологии. 2021; 18(3): 5–14. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-1> Malaeva E.G. Urinary tract infections and microbiota. *Health and Ecology Issues*. 2021; 18(3): 5–14 [In Russian]. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-1>
- Quigley E.M.M., Gajula P. Recent advances in modulating the microbiome. *F1000Res*. 2020; 27(9). <https://doi.org/10.12688/f1000research.20204.1>
- Даниленко В.Н., Ильясов Р.А., Юнес Р.А. и др. Жебраковские чтения X. Минск, Институт генетики и цитологии НАН Беларуси. 2021; 68 с. Danilenko V.N., Ilyasov R.A., Yunes R.A., et al. Zhebrakov readings X. Minsk, Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus. 2021; 68 p. [In Russian].
- Kolodziejczyk A.A., Zheng D., Elinav E. Diet-microbiota interactions and personalized nutrition. *Nature Reviews Microbiology*. 2019; 17(12): 742–753. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0256-8>
- Belzer C., Chia L.W., Aalvink S., et al. Microbial metabolic networks at the mucus layer lead to diet-independent butyrate and vitamin B12 production by intestinal symbionts. *mBio*. 2017; 8(5): e00770–00717. <https://doi.org/10.1128/mBio.00770-17>
- Sassone-Corsi M., Nuccio S.-P., Liu H., et al. Microcins mediate competition among Enterobacteriaceae in the inflamed gut. *Nature*. 2016; 540: 280–283. <https://doi.org/10.1038/nature20557>
- Papenfors K., Bassler B.L. Quorum sensing signal-response systems in gram-negative bacteria. *Nature Reviews Microbiology*. 2016; 14(9): 576–588. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.89>
- Perez-Carrasco V., Soriano-Lerma A., Soriano M., et al. Urinary Microbiome: yin and yang of the urinary tract. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021; 11: 617002. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.617002>
- Dubourg G., Morand A., Mekhalif F., et al. Deciphering the urinary microbiota repertoire by culturomics reveals mostly anaerobic bacteria from the gut. *Frontiers in Microbiology*. 2020; 11: 513305. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.513305>
- Tariq R., Pardi D.S., Tosh P.K., et al. Fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection reduces recurrent urinary tract infection frequency. *Clinical Infectious Diseases*. 2017; 65 (10): 1745–1747. <https://doi.org/10.1093/cid/cix618>
- Dahl W.J., Rivero M.D., Lambert J.M. Diet, nutrients and the microbiome. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2020; 171: 237–263. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2020.04.006>
- So D., Whelan K., Rossi M., et al. Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2018; 107(6): 965–983. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy041>
- Costea P.I., Hildebrand F., Arumugam M., et al. Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nature Microbiology*. 2018; 3(1): 8–16. <https://doi.org/10.1038/s41564-017-0072-8>
- Ruiz-Ojeda F.J., Plaza-Diaz J., Saez-Lara M.J., et al. Effects of sweeteners on the gut microbiota: a review of experimental studies and clinical trials. *Advances in Nutrition*. 2019; 10: s31–s48. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy037>
- David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014; 505: 559–563. <https://doi.org/10.1038/nature12820>
- Wan Y., Wang F., Yuan J., et al. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomized controlled-feeding trial. *Gut*. 2019; 68(8): 1417–1429. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317609>

20. Pallega A., Mikkelsen K.H., Forslund S.K., et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nature Microbiology*. 2018; 3: 1255–1265. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0257-9>
21. Tosti V., Bertozzi B., Fontana L. Health benefits of the mediterranean diet: metabolic and molecular mechanisms. *The Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2018; 73(3): 318–326. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx227>
22. Kahleova H., Levin S., Barnard N. Cardio-metabolic benefits of plant-based diets. *Nutrients*. 2017; 9(8): 848. <https://doi.org/10.3390/nu9080848>
23. Shikany J.M., Demmer R.T., Johnson A.J., et al. Association of dietary patterns with the gut microbiota in older, community-dwelling men. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2019; 110(4): 1003–1014. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz174>
24. Tett A., Huang K.D., Asnicar F., et al. The Prevotella copri complex comprises four distinct clades underrepresented in Westernized populations. *Cell Host Microbe*. 2019; 26(5): 666–679. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.08.018>
25. Meslier V., Laiola M., Roager H.M., et al. Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake. *Gut*. 2020; 69(7): 1258–1268. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320438>
26. Barrett H.L., Gomez-Arango L.F., Wilkinson S.A., et al. A vegetarian diet is a major determinant of gut microbiota composition in early pregnancy. *Nutrients*. 2018; 10(7): 890. <https://doi.org/10.3390/nu10070890>
27. De Angelis M., Ferrocino I., Calabrese F.M., et al. Diet influences the functions of the human intestinal microbiome. *Scientific Reports*. 2020; 10(1): 4247. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61192-y>
28. Zhang Y., Zhou S., Zhou Y., et al. Altered gut microbiome composition in children with refractory epilepsy after ketogenic diet. *Epilepsy research*. 2018; 145: 163–168. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2018.06.015>
29. Murtaza N., Burke L.M., Vlahovich N., et al. The effects of dietary pattern during intensified training on stool microbiota of elite race walkers. *Nutrients*. 2019; 11(2): 261. <https://doi.org/10.3390/nu11020261>
30. Pedersini P., Turrone S., Villafañe J.H. Gut microbiota and physical activity: is there an evidence-based link? *Science of the Total Environment*. 2020; 727: 138648. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138648>
31. Mailing L.J., Allen J.M., Buford T.W., et al. Exercise and the gut microbiome: a review of the evidence, potential mechanisms, and implications for human health. *Exercise and sport sciences reviews*. 2019; 47(2): 75–85. <https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000183>
32. de Sire A., de Sire R., Petit V., et al. Gut-joint Axis: the role of physical exercise on gut microbiota modulation in older people with osteoarthritis. *Nutrients*. 2020; 12(2): 574. <https://doi.org/10.3390/nu12020574>
33. Rashid M.-U., Weintraub A., Nord C.E. Development of antimicrobial resistance in the normal anaerobic microbiota during one year after administration of clindamycin or ciprofloxacin. *Anaerobe*. 2015; 31: 72–77. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2014.10.004>
34. Panda S., El khader I., Casellas F., et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PLoS One*. 2014; 9(4): e95476. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095476>
35. Reijnders D., Goossens G.H., Hermes G.D., et al. Effects of gut microbiota manipulation by antibiotics on host metabolism in obese humans: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Cell metabolism*. 2016; 24: 63–74. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.016>
36. Kim S., Covington A., Pamer E.G. The intestinal microbiota: antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunological reviews*. 2017; 279: 90–105. <https://doi.org/10.1111/imr.12563>
37. Willmann M., Vehreschild M.J.G.T., Biehl L.M., et al. Distinct impact of antibiotics on the gut microbiome and resistome: a longitudinal multicenter cohort study. *BMC biology*. 2019; 17: 76. <https://doi.org/10.1186/s12915-019-0692-y>
38. Kriss M., Hazleton K.Z., Nusbacher N.M., et al. Low diversity gut microbiota dysbiosis: drivers, functional implications and recovery. *Current Opinion in Microbiology*. 2018; 44: 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2018.07.003>
39. Nataraj B.H., Shivanna S.K., Rao P., et al. Evolutionary concepts in the functional biotics arena: a mini-review. *Food Science and Biotechnology*. 2020; 16(30): 487–496. <https://doi.org/10.1007/s10068-020-00818-3>
40. Reid G., Gadir A.A., Dhir R. Probiotics: reiterating what they are and what they are not. *Frontiers in microbiology*. 2019; 12(10): P. 424. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00424>
41. Zendeboodi F., Khorshidian N., Mortazavian A.M., et al. Probiotic: conceptualization from a new approach. *Current Opinion in Food Science*. 2020; 32: 103–123. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.03.009>
42. Farup P.G., Jacobsen M., Ligeard S.C., et al. Probiotics, symptoms, and gut microbiota: what are the relations? A randomized controlled trial in subjects with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology Research and Practice*. 2012: 214102. <https://doi.org/10.1155/2012/214102>
43. Wang J.W., Kuo C.H., Kuo F.C., et al. Fecal microbiota transplantation: review and update. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2019; 118: S23–S31. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.08.011>
44. Cammarota G., Ianiro G., Tilg H., et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017; 66(4): 569–580. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313017>
45. Якупова А.А., Абдулхаков С.Р., Сафин А.Г. и др. Трансплантация фекальной микробиоты: критерии выбора донора, подготовки и хранения биоматериала (обзор современных рекомендаций). *Терапевтический архив*. 2021; 93(2): 215–221. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200615>
46. Yakupova A.A., Abdulhakov S.R., Safin A.G., et al. Fecal microbiota transplantation: criteria for donor selection, preparation and storage of biomaterial (review of current recommendations). *Therapeutic Archive*. 2021; 93(2): 215–221 [In Russian]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200615>
47. Suvorov A., Karaseva A., Kotyleva M., et al. Autoprobiotics as an approach for restoration of personalised microbiota. *Frontiers in Microbiology*. 2018; 9: 1869. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01869>
48. Zheng D.W., Pan P., Chen K.W., et al. An orally delivered microbial cocktail for the removal of nitrogenous metabolic waste in animal models of kidney failure. *Nature Biomedical Engineering*. 2020; 4(9): 853–862. <https://doi.org/10.1038/s41551-020-0582-1>
49. Scheiman J., Luber J.M., Chavkin T.A., et al. Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nature Medicine*. 2019; 25(7): 1104–1109. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0485-4>