

**Федеральное медико-биологическое агентство**

**ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства»**

**ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства»**

Д.А. Гудков, В. Подгорский, Н.А. Кулёмин, Э.В. Генерозов

**КОРРЕКЦИЯ РЕЖИМА ПИТАНИЯ СПОРТСМЕНОВ  
СБОРНЫХ КОМАНД РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В  
ЦЕЛЯХ УЛУЧШЕНИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ  
ПОКАЗАТЕЛЕЙ И СПОРТИВНОЙ УСПЕШНОСТИ НА  
ОСНОВЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ КОРРЕЛЯЦИИ  
МЕТАГЕНОМА КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ И  
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ**

Методические рекомендации

**Под редакцией проф. В.В. Уйба**

Москва 2018

ГРНТИ 76.35.41  
УДК 61:796/799

Утверждены Ученым советом ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства» и рекомендованы к изданию (протокол № 16 от 29 марта 2018 г.). Введены впервые.

Д.А. Гудков, В. Подгорский, Н.А. Кулёмин, Э.В. Генерозов. Коррекция режима питания спортсменов сборных команд Российской Федерации в целях улучшения физиологических показателей и спортивной успешности на основе прогностической модели корреляции метагенома кишечной микрофлоры и метаболического профиля сыворотки крови. Методические рекомендации. Под ред. проф. В.В. Уйба // М.: ФМБА России, 2018. – 21 с.

Методические рекомендации предназначены для медицинского персонала, спортсменов, врачей по спортивной медицине, врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь спортсменам, а также аспирантов, ординаторов и студентов медицинских вузов и других специалистов, непосредственно участвующих в медицинском и медико-биологическом обеспечении спортсменов.

ГРНТИ 76.35.41  
УДК 61:796/799

© Федеральное медико-биологическое агентство, 2018  
© ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА России, 2018  
© ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России, 2018

Настоящие методические рекомендации не могут быть полностью или частично воспроизведены, тиражированы и распространены без разрешения Федерального медико-биологического агентства

## Содержание

	Введение	4
1	Основные нормативные положения	5
1.1	Особенности состава микробиоты кишечника спортсменов/ не спортсменов, влияние на него внешних факторов (питание, активные добавки, тренировочные нагрузки)	6
1.2	Связь микробиоты кишечника и метаболома сыворотки крови	9
1.2.1	Микробиота и синтез серотонина	9
1.2.2	Микробиота и синтез КЖК	10
1.2.3	Влияние КЖК на кровоток, и активность мускулатуры	11
1.3	Исследование корреляций диеты, физических нагрузок и состава микробиоты кишечника спортсменов, возможность модуляции состава кишечной микробиоты с помощью изменения питательного рациона с целью повышения выносливости	12
1.4	Модуляция состава кишечной микробиоты с помощью изменения питательного рациона с целью повышения выносливости	12
1.5	Рекомендации по использованию данных о составе микробиоты кишечника и метаболома сыворотки крови для разработки индивидуальных планов питания	15
	Заключение	17
	Список использованных источников	18

## Введение

Согласно современным представлениям спортивной науки, считается, что спортивная успешность на 50-66% генетически детерминирована. Другие 50% приходятся на внешние факторы: режим тренировки и питания.

Сейчас достоверно известно, что колоссальное влияние на организм спортсмена оказывает микробиота кишечника: модулирует иммунитет, синтезирует незаменимые аминокислоты, КЖК, другие энергетические и регуляторные молекулы.

Питание и тренировки значительным образом оказывают влияние на микробиоту кишечника. Направленное воздействие на микробиоту позволит улучшить самочувствие и спортивные показатели спортсмена.

В данных методических рекомендациях описаны основные способы и последовательность действий для направленного воздействия на микробиоту кишечника.

## Нормативные ссылки

В настоящем документе использованы ссылки на следующие нормативные документы:

Статья 61 о врачебной тайне «Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» и Федеральный закон РФ № 152-ФЗ «О персональных данных»

## Обозначения и сокращения

- АТФ – аденозинтрифосфат
- АМФ – аденозинмонофосфат
- ПАНО – порог анаэробного обмена
- МПК – максимальное потребление кислорода
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИМТ – индекс массы тела
- ЖК – жирные кислоты
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
- ЯМР – ядерный магнитный резонанс
- ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

## 1. Основные нормативные положения

### 1.1. Особенности состава микробиоты кишечника спортсменов/ не спортсменов, влияние на него внешних факторов (питание, активные добавки, тренировочные нагрузки)

Бактерии, населяющие определённую среду, формируют сложное сообщество с общим метаболизмом. Для обозначения подобных сообществ используется введённый Д. Ледербергом термин «микробиота» – сообщество микроорганизмов, их генетического материала и систему взаимосвязей [1]. Исследование сообществ микроорганизмов является чрезвычайно важной задачей с точки зрения экологии, молекулярной биологии и медицины. Самое разнообразное и сложное в организме человека сообщество – микробиота кишечника.

Около  $10^{14}$  клеток общей массой 1-2 кг составляют микробиоту кишечника человека [2], что в 10 раз больше количества клеток собственного организма. В состав микробиоты входят более 800 видов микроорганизмов. Наиболее представлены бактерии отделов *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. Меньше представлены бактерии отделов *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* и *Cyanobacteria*. Также в микробиоте кишечника присутствуют археи, в основном, принадлежащие к роду *Methanobrevibacter*.

С первых исследований предпринимались попытки найти характерные типы кишечных метагеномов, аналогично группам крови. В вышедшей в 2011 году работе консорциума MetaHIT [3] было показано наличие трёх устойчивых типов микробных сообществ, которые получили название энтеротипов, характеризующихся преобладанием различных родов бактерий: *Bacteroides*, *Prevotella* или представителями отдела *Firmicutes*, включая рода *Ruminococcus* и *Faecalibacterium*.

Группы характеризуются преобладанием определённых бактериальных родов (рисунок 11): центральным в первом энтеротипе был род *Bacteroides*, во втором – *Prevotella*, в третьем – несколько представителей отдела *Firmicutes*, включая рода *Ruminococcus* и *Faecalibacterium*. Выявленные энтеротипы никак не были связаны с происхождением, полом или возрастом индивида.



Рисунок 1. Видовой состав микробиоты кишечника, его разнообразие меняются в течение жизни человека, но тип не зависит от возраста, пола, национальности, индекса массы тела

Некоторые из последующих исследований [4-5] подтвердили наличие энтеротипов, но не их число, так как далеко не всегда исследователям удавалось выявить третий энтеротип. Критики данной теории утверждают, что микробиоту кишечника невозможно категоризировать, и имеет место «непрерывный градиент состава» [6]. Тем не менее, состав микробиоты кишечника существенно варьируется от индивида к индивиду и выполняет многие важные функции для жизнедеятельности организма, образуя, фигурально выражаясь, *отдельный орган, выполняющий жизненно-важные функции*.

В долгосрочной перспективе (например, 1 год) наибольшее влияние на пейзаж микроорганизмов кишечника оказывает пища (в отсутствии прочих экстремальных условий). От неё зависит баланс групп бактерий, переваривающих, соответственно, белок и пищевые волокна. В популяциях, потребляющих большое количество мяса, в кишечнике преобладают бактероиды – *Bacteroides* (США, Европейские страны, в том числе некоторые регионы России). В кишечнике людей, питающихся в основном зерновыми, растительной и углеводной (паста, картофель, сахар) пищей, доминирует превотелла – *Prevotella*.

В Российской популяции выявлено различие в составе микробиоты народов, населяющих различные города и области страны [7]. Показано наличие популяций с преобладанием *Prevotella* или *Bacteroides* в кишечнике, а также обнаружены образцы (более 50%), в которых отсутствовали явно выраженные преимущества одних микроорганизмов перед другими. Некоторые из них обладали уникальным составом, ранее не охарактеризованным в зарубежных исследованиях. В основном исследованные образцы содержали *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Tenericutes*, а также археи (перечислены в последовательности снижения количества). Несколько образцов имели нестандартный состав: *Bifidobacterium*, *Megamonas*, *Phascolarctobacterium*, *Lactobacillus* или *Akkermansia*. Несколько образцов имели повышенное содержание *Escherichia coli*.

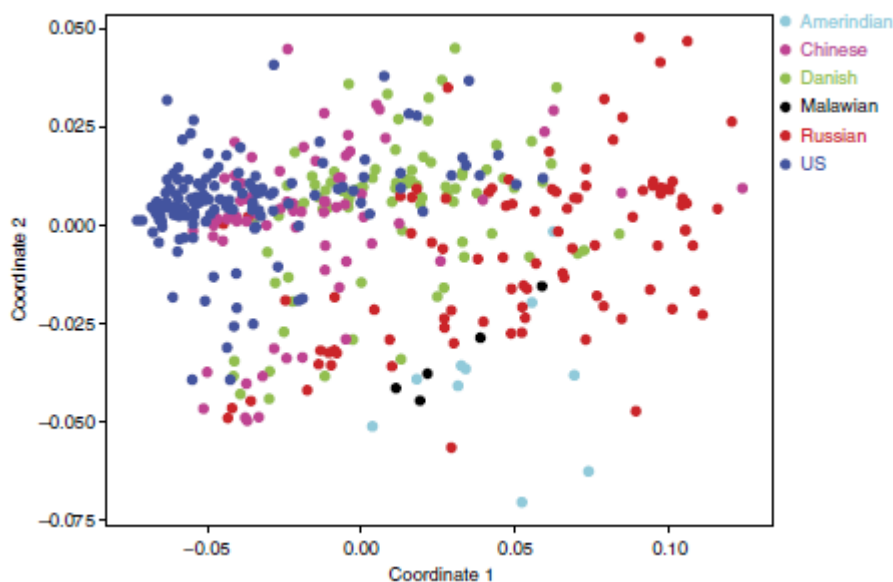


Рисунок 2. Соотношение таксономического состава популяций – китайской, датской, российской и американской [7].

Показано, что снижение потребления углеводов ведёт к уменьшению количества бутирата и бутират-продуцирующих бактерий отдела *Firmicutes*, таких как *Roseburia* и *Eubacterium*.

Главной функцией микробиоты кишечника является расщепление непереваренных компонентов пищи. Непереваренный белок (20-60 грамм в день) расщепляется в дистальных отделах, в результате чего образуются разветвлённые короткоцепочечные жирные кислоты, аммиак, фенольные и миндальные соединения [8]. Ферменты человека позволяют расщеплять ограниченное количество гликанов (крахмал, лактозу и сахар), а микроорганизмы, населяющие кишечник, имеют возможность расщеплять десятки видов гликанов [9]. Непереваренные углеводы, такие как устойчивые формы крахмала, разлагаются микробиотой на короткоцепочечные жирные кислоты, водород, метан и другие газы. Так было показано, что микробные сообщества кишечника индивидов, в рацион которых входит большое количество устойчивого крахмала, содержат повышенную долю *Ruminococcus bromii* [10].

Бактерии, относящиеся к роду *Bacteroides*, имеют способность к расщеплению галактоманнанов, ксиланов и маннанов на своей клеточной стенке. Различными возможностями к расщеплению фруктанов обладают *B. thetaiotaomicron* и *Bifidobacterium spp* [11]. Полученные из человеческого молока олигосахариды расщепляются бактерией *Bifidobacterium longum subsp infantis* [12]. Целлюлоза подвергается расщеплению бактериями родов *Ruminococcus*, и *Bacteroides*, при этом в первом случае образуется метан, а во втором – нет [13]. Бактерия *Akkermansia muciniphila* имеет способность к утилизации муцина, основного углевода мукозного слоя кишечника [14]. Следует отметить, что во всех публикациях проводят определение состава микробиоты образцов кала, но существуют данные о том, что пристеночная микробиота, располагающаяся в непосредственной близости к мукозному слою, и микробиота просвета кишечника значительно различаются [15]. Тем не менее, обитатели кишечника взаимосвязаны, и поэтому имеет смысл рассматривать полную совокупность микробиоты кишечника.

Микробиота кишечника человека является сложной системой, выполняющей функции ферментирования углеводов с выделением короткоцепочечных жирных кислот, ацетата, пропионата и бутирата [16]. Значительные доли ацетата и пропионата попадают в кровь, после чего ацетат распространяется по всему организму, а пропионат попадает в печень. Короткоцепочечные жирные кислоты выполняют сигнальную функцию, влияя на иммунитет человека [17-18]. Состав получаемых от микроорганизмов кишечника короткоцепочечных жирных кислот зависит, предположительно, от состава микробиоты, в частности, от соотношения количеств бактерий, принадлежащих к отделам *Bacteroidetes* и *Firmicutes* с различными профилями утилизации, поли- и олигосахаридов.

Механизм взаимодействия между *Bacteroides thetaiotaomicron* и *Eubacterium rectale* [19] осуществляется следующим образом: *B. thetaiotaomicron* расщепляют полисахариды до моносахаридов и производят пропионат и ацетат. Ацетат потребляется *E. rectale* и преобразуется в бутират. Бактерии отдела *Firmicutes* являются главными продуцентами бутирата, но, тем не менее, другие представители микробиоты кишечника имеют возможность расщеплять субстрат и синтезировать ацетат.

Микробные сообщества кишечника также способны синтезировать витамины - кобаламин, фолиевую кислоту, биотин и тиамин [20].

Ещё одной функцией микробных сообществ кишечника человека является ее взаимосвязь с иммунной системой напрямую или через кишечный эпителий, барьерные функции которого осуществляют баланс с микробиотой [21]. Взаимодействие происходит через образ-распознающие рецепторы (англ. *Toll-like receptors*, TLR) на внешней стороне клеток иммунной системы.



Пептидогликан-узнающие белки (PGRP) и дефенсины вырабатываются в ответ на стимуляцию этих рецепторов в тонком кишечнике человека.

Было показано, что бактерии *Bacteroides fragilis* и *B. breve* индуцируют через TLR2 клетки Treg [22], что позволяет сделать вывод о существовании иммуномодулирования кишечной микробиотой, необходимого для иммунотолерантности. Коррекция дисбаланса Т-хелперов в гнотобиотических мышах осуществлялась с помощью капсульного полисахарида бактерий *Bacteroides fragilis* [23]. Состав микробных сообществ кишечника людей, страдающих аллергией, характеризуется пониженным содержанием бактерий рода *Bifidobacteria*, и увеличенным содержанием *B. fragilis*, *Staphylococcus aureus* и *E. Coli* [24].

Микробиота кишечника защищает хозяина от инфицирования энтеропатогенами, конкурируя с ними за субстрат и продуцируя бактерицидные факторы [25]. Было показано, что штамм *Bacillus thuringiensis*, выделенный из образца кала, производит антимикробный пептид со спектром действия против *Clostridium difficile* [26].

Микробиота кишечника способна производить метаболиты, защищающие хозяина от воздействия вирусов. Так, ацетат, производимый *Bifidobacterium*, обладает возможностью замедления переноса токсинов энтерогеморрагической кишечной палочки (ЕНЕС) из кишечника в кровь человека [27], а производимый бактериями отдела *Firmicutes* бутират является противовоспалительным фактором [28]. Также микробные сообщества кишечника влияют на метаболизм лекарств и спектр их побочных действий [29].

Показано участие микробиоты в развитии центральной нервной системы [30]. Бактерии могут влиять на вегетативную нервную систему, а также иннервацию кишечника, производя гормоноподобные соединения, что может влиять изменять его перистальтику [31].

## 1.2. Связь микробиоты кишечника и метаболома сыворотки крови

Микробиота кишечника обладает мощнейшим метаболическим потенциалом. Бактерии синтезируют тысячи веществ, которые потенциально могут воздействовать на организм человека. Синтезируемые вещества могут воздействовать как локально на кишечный эпителий (например, энтеротоксины), так и системно, т.к. многие из синтезируемых веществ способны попасть в кровоток.

### 1.2.1. Микробиота и синтез серотонина

В одном из исследований было показано влияние микробиоты кишечника на синтез серотонина. Помимо функции нейротрансмиттера в головном мозге, серотонин является важным регуляторным фактором ЖКТ и других органов. Более 90% серотонина синтезируется именно в кишечнике, где он способен активировать приблизительно 14 различных рецепторов, расположенных в энтероцитах, энтеральной нервной системе и клетках иммунной системы. Кроме этого, тромбоциты забирают часть серотонина из ЖКТ, вещество необходимо им для обеспечения гомеостаза в различных частях организма. Серотонин, вырабатываемый в ЖКТ, регулирует различные функции организма, включая функционирование энтеральной нервной системы, агрегацию тромбоцитов, иммунный ответ и развитие костной ткани. Дисрегуляция выработки серотонина может привести к различным заболеваниям, таким как синдром раздраженного кишечника, некоторым сердечно-сосудистым заболеваниям и остеопорозу.

В исследовании, проведенном на 2-х группах мышей (гнотобиотические и с нормофлорой), было показано, что у гнотобиотических животных существенно снижается выработка серотонина, по сравнению с животными с нормофлорой. При этом, если кишечник гнотобиотических животных колонизировать нормофлорой, то продукция серотонина значительно увеличивается [32].

В данной статье было показано, что микробиота кишечника воздействует на синтез серотонина опосредованно, несмотря на то, что некоторые представители микробиоты кишечника могут синтезировать его самостоятельно (*Corynebacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, и *Escherichia coli*). Для определения метаболитов, оказывающих влияние на синтез серотонина, был проведен метаболомный анализ отфильтрованного содержимого просвета толстой кишки у 2-х групп мышей (со стерильным кишечником, с нормофлорой и с заселенным кишечником) и выявлены 16 потенциальных метаболитов, влияющих на уровень серотонина. Далее воздействие этих метаболитов на синтез серотонина тестировалось на культуре клеток RIN14B. В результате было показано, что некоторые продуцируемые микрофлорой кишечника вещества ( $\alpha$ -токоферол, Тирамин, ПАБК(4-аминобензойная кислота)) способны увеличивать экспрессию гена TRH1, что в свою очередь приводит к увеличению синтеза серотонина. [32].

#### 1.2.2. Микробиота и синтез коротких жирных кислот

Короткие жирные кислоты – подгруппа жирных кислот с алифатическими концами, имеющая в составе не более 7 атомов углерода. К ним относятся следующие кислоты:

- уксусная:  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ;
- пропионовая:  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)\text{COOH}$ ;
- масляная:  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ ;
- валерьяновая:  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$ ;
- каприловая:  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$ .

Короткие жирные кислоты из пищеварительного тракта поступают непосредственно в воротную вену, в отличие от высших жирных кислот (более двенадцати атомов углерода), которые после всасывания синтезируются в триглицериды и вместе с холестерином и белками формируют хиломикроны (хиломикроны в дальнейшем попадают в лимфатические сосуды и транспортируются до подключичной вены, где и попадают в кровоток).

Короткие жирные кислоты образуются в толстом кишечнике, в результате ферментативной деятельности ряда бактерий. Субстратом для ферментации могут быть полисахариды и так называемый устойчивый крахмал (*Resistant starch*), который не расщепляется в тонком кишечнике и в неизменном виде доходит до толстой кишки. Основными ферментерами в кишечнике человека являются *бактероиды*, которые составляют порядка 30% кишечной флоры и могут расщеплять широкий спектр полисахаридов, в том числе устойчивый крахмал.

Некоторые микроорганизмы способны утилизировать промежуточные продукты брожения, такие как  $\text{H}_2$ , лактат, сукцинат и этанол и синтезировать из них коротких жирные кислоты. Другие организмы способны метаболизировать  $\text{CO}_2$  и  $\text{CH}_4$  с образованием ацетата. Синтез коротких жирных кислот наиболее выражен в проксимальных отделах толстого кишечника по сравнению с дистальным из-за большего количества субстрата. В экспериментах *in vitro* продукция коротких

жирных кислот с флорой из проксимального отдела толстого кишечника составляла  $250 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 48 \text{ h}^{-1}$ , а с флорой из дистального отдела всего  $50 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 48 \text{ h}^{-1}$  [33].

Основными кислотами, синтезируемыми бактериями, являются уксусная, пропионовая и масляная. При этом, в количественном соотношении короткие жирные кислоты между собой чаще всего распределяются в следующем порядке уксусная > пропионовая  $\geq$  масляная.

Ряд авторов указывает на отрицательное воздействие повышения рН на синтез КЖК. При употреблении в пищу таких продуктов, как лактулоза (синтетический дисахарид, состоящий из остатков молекул галактозы и фруктозы, используется в качестве осмотического слабительного средства), пшеничные отруби, овсяные отруби, устойчивый крахмал, смола гуара, уровень рН достоверно понижается [34]. Низкий уровень рН (и соответственно возрастание концентрации КЖК) может предотвратить рост рН-чувствительных патогенных бактерий, что было показано на экспериментах *in vitro* (пропионовая кислота способствует гибели *E. Coli* или сальмонеллы при рН около 5) [35].

Существует ряд исследований по влиянию КЖК на потерю жидкости при диарее. При холере (характеризуется выраженной дегидратацией) снижается уровень КЖК. При добавлении к регидратирующему раствору устойчивого крахмала наблюдается уменьшение потери жидкости до 50%. Соответственно при энтероколите, вызванном антибиотикотерапией наблюдается уменьшение количества КЖК и возникновение диареи.

Также была показана зависимость между наличием КЖК и увеличением абсорбции кальция в толстом кишечнике.

При дистальном язвенном колите наблюдается уменьшение абсорбции, что может быть связано с нарушением метаболизма масляной кислоты. Было показано, что введение в толстую кишку КЖК уменьшают воспалительный процесс [67].

Рядом исследований показано влияние КЖК на увеличение чувствительности к инсулину через различные рецепторы G-белков, т.к. рецепторы жирных кислот GPR43 и GPR41 [69-70].

### 1.2.3. Влияние КЖК на кровоток, и активность мускулатуры

В исследованиях *in vitro* на изолированном сегменте человеческой толстой кишки было показано что при инкубации с КЖК предварительно сокращенные кишечные артериолы расслабляются.

Похожий эффект был показан и в эксперименте *in vivo* – увеличение кишечного кровотока наблюдалось при ректальном введении КЖК пациентам на хирургическом столе. На животных моделях удалось показать, что эффект КЖК на увеличение кровотока не связан с воздействием нервной системы на тонус сосудов – у собак при деиннервированом толстом кишечнике после введения КЖК также наблюдалось увеличение кровотока. При этом механизм такого влияния на сосудистую стенку не связан с действием простагландинов или воздействием на  $\alpha$ - или  $\beta$ -рецепторы, а влияние вероятно происходит за счет воздействия на хеморецепторы, или непосредственно на гладкую мускулатуру сосуда.

Производство КЖК может влиять на мышечный тонус верхних отделов ЖКТ, например, при введении КЖК в толстый кишечник, наблюдается снижение тонуса желудка.

### *Трофические эффекты КЖК*

Ряд исследований сообщают о том, что масляная кислота может служить протективным фактором в риске развития колоректального рака, за счет индукции апоптоза в клетках опухоли. Здесь стоит обратить внимание на то, что жители восточной Африки, в пищевой рацион которых входят отруби злаковых культур довольно редко болеют колоректальным раком.

#### 4.3. Исследование корреляций диеты, физических нагрузок и состава микробиоты кишечника спортсменов, возможность модуляции состава кишечной микробиоты с помощью изменения питательного рациона с целью повышения выносливости

Было проведено исследование корреляций диеты, физических нагрузок и состава микробиоты кишечника спортсменов [36]. Показано, что: а) спортсмены имеют более высокое разнообразие микроорганизмов в кишечнике (исследования проводили по 16s РНК), б) общее количество потреблённых калорий и калорий из белков спортсменами (регбисты, мужчины) больше в 1.5 раза, в) концентрация КФК в сыворотки крови была достоверно выше у спортсменов.

Таким образом, было показано, что физические упражнения могут влиять на состав микробиоты кишечника. Однако, известно, что диета спортсменов и «не спортсменов» отличается. Данный факт также может влиять на состав микробиоты.

Авторы обзора [37] осуществили мета-анализ публикаций по двум направлениям: а) генетические исследования, включающие микробиоту кишечника и физические тренировки (люди и модельные животные), б) связь между потреблением пробиотиков и ответом на физические нагрузки.

#### 1.4. Модуляция состава кишечной микробиоты с помощью изменения питательного рациона с целью повышения выносливости

Общая цель проводимых исследований в норме и патологии – поиск связей между образом жизни (в первую очередь питания) и составом микробиоты кишечника, поиск возможностей его изменения. В настоящее время известно, что прием пробиотиков, пребиотиков, полифенолов и антибиотиков приводит к изменению микробиоты кишечника [38], но последствия таких изменений у спортсменов только изучаются.

В настоящее время накопилось достаточно доказательств того, что регулярное потребление пробиотиков может положительно влиять на микробиоту кишечника спортсменов, её иммунную функцию, пролиферацию клеток кишечного эпителия (Таблица 2). Пробиотики – это пищевые добавки, которые содержат живые микроорганизмы, в частности, молочнокислые бактерии, которые при введении в адекватных количествах оказывают положительное воздействие на организм человека [39], они продаются в таблетках, капсулах, в виде порошка (для добавления в напитки), в виде жвачек или, например, обычных молочных продуктов, таких как йогурт.

Исследования пробиотиков в спорте сосредоточены в области профилактики острых и хронических респираторных заболеваний, простуды и гриппоподобных симптомов.

В исследовании [40] было изучено влияние пробиотического йогурта в группе 46 пловчих на длинные дистанции. Тестируемая группа получала 400 мл йогурта, содержащего *Lactobacillus acidophilus* spp., *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus*, *Bifidobacterium bifidum* и *Streptococcus salivarius thermophilus*, контрольная группа получала обычный йогурт, полученный с использованием

культур *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* и *S. thermophilus*. В группе вмешательства было отмечено: а) сокращение числа эпизодов респираторных инфекций после соревнований, б) сокращение длительности симптомов. Употребление пробиотиков также привели к существенному увеличению МПК, возможно, за счёт сокращения инфекций верхних дыхательных путей.

В исследовании [41] в группе из 20 высококвалифицированных бегунов на длинные дистанции была оценена способность *Lactobacillus fermentum* VRI-003 (PCC) укреплять иммунитет. В группе спортсменов, получавших пробиотик в течение 1 месяца, симптомы респираторных заболеваний проявлялись в 2 раза реже, чем в группе сравнения, получавшей плацебо. Тяжесть симптомов также была меньше. При этом не было отмечено существенных различий в уровнях IgA и интерлейкинов (И-4 и И-12) в слюне между группами. Однако, в группе вмешательства в сыворотке крови выявлено в 2 раза больше  $IFN\gamma$ , по сравнению с группой контроля. Предположительно, повышенный уровень  $IFN\gamma$  может быть одним из механизмов, лежащих в основе положительных результатов действия пробиотика.

Исследование группы спортсменов ( $n = 42$ ), которые в течение 4 месяцев принимали добавки *Lactobacillus casei*, показало снижение частоты болезней верхних дыхательных путей по сравнению с контрольной группой. Было отмечено увеличение концентрации IgA в слюне в течение зимнего периода тренировок и соревнований [42].

В другом исследовании [43] было отмечено, что утомление спортсменов ( $n = 9$ ) имело клинические проявления, подобные больным в стадии обострения болезни Эпштейна-Барр, включая значительное снижение секреции  $IFN\gamma$  клетками  $CD4+$  Т-клеток, по сравнению группой контроля ( $n = 18$ ). После 4 недель лечения капсулами, содержащими  $2.0 \times 10^{10}$  КОЕ бактерий *L. acidophilus*, у спортсменов с симптомами утомления было отмечено увеличение секреции  $IFN\gamma$  до уровня, близкого к группе здоровых лиц. Употребление здоровыми спортсменами *L. acidophilus* также привело к увеличению концентрации  $IFN\gamma$  на слизистой оболочке.

Другие исследования подтверждают тот факт, что употребление пробиотиков оказывает благотворное влияние такие иммунные маркеры, как цитокины, приводит к снижению окислительного стресса, а также оказывает профилактический эффект на развитие респираторных и желудочно-кишечных заболеваний.

Показано [82], что приём пробиотических добавок (*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*  $2 \times 10^9$  КОЕ/день) в течение 28 дней снижает риск развития респираторных и желудочно-кишечных заболеваний в группе ( $n=461$ ) здоровых активных мужчин и женщин по сравнению с контрольной группой.

В рандомизированном контролируемом исследовании элитных игроков в регби, было показано, что приём нескольких видов пробиотиков в течение 4 недель также приводит к сокращению симптомов заболеваний верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [83].

Напротив, рандомизированное двойное слепое исследование группы бегунов ( $n=141$ ), принимавших в течение 3 месяцев плацебо или добавки *Lactobacillus rhamnosus*, показало отсутствие значимых различий в количестве эпизодов респираторных или желудочно-кишечных заболеваний через 2 недели после марафона [84].

Пробиотики способны снижать окислительный стресс. В рандомизированном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании [85] показано, что употребление в течение 14

недель *Lactobacillus paracasei* и *L. rhamnosus* у мужчин привело к нормализации концентрации зонулина (маркер кишечной проницаемости), по сравнению с плацебо-группой, в которой упражнения не оказали влияния на концентрацию TNF- $\alpha$  в сыворотке крови. Также показано, что пробиотическая добавка не повышает уровень антиоксидантного фермента, который способен нейтрализовать последствия чрезмерного окислительного стресса во время интенсивных физических упражнений. Однако, окислительный стресс у спортсменов, которые принимали *Lactobacillus paracasei* и *L. rhamnosus*, в течение 4 недель интенсивных упражнений был снижен [44]. Таким образом показано, что в ответ на окислительный стресс, вызванный интенсивной физической нагрузкой, пробиотики *Lactobacillus paracasei* и *L. rhamnosus* стимулируют увеличение уровня антиоксидантов в сыворотке крови, оказывая таким образом антиоксидантное действие на спортсмена.

Особый интерес представляет небольшое исследование работы до 80% от максимальной возможности 10 бегунов при 35°C и 40% влажности. Бегуны принимали *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Streptococcus* [45]. Бифидо- и лактобактерии были выбраны потому, что они, как было показано, увеличивают экспрессию белков в плотных узлах и таким образом помогают сохранить целостность кишечного барьера в ответ на физиологический стресс. В результате употребления биодобавки, уровень липополисахаридов в сыворотке оказался снижен, что привело к повышению кишечной проницаемости слизистой оболочки и увеличению времени, которое потребовалось, чтобы достичь усталость во время тренировки на жаре.

Учитывая небольшое количество исследований, в которых изучалось влияние пробиотических добавок на спортсменов и других активных людей, на данный момент преждевременно выдавать окончательные клинические и практические рекомендации, однако, считается, что использование пробиотиков в сочетании с тщательно разработанным планом питания может помочь спортсменам с наличием в анамнезе респираторных и желудочно-кишечных расстройств в периоды интенсивных тренировок и соревнований.

В отличие от пробиотиков, воздействия пребиотиков не проверялись у спортсменов. Пребиотики представляют собой особый вид пищевых волокон, которые при ферментации способны привести к изменениям в составе микробиоты кишечника, таким как повышение уровней бифидобактерий и некоторых продуктов, например, бутирата. Аналогично, нет публикаций о влиянии полифенолов на состав микробиоты кишечника спортсменов. Однако, недавние исследования показывают, что потребление продуктов, богатых полифенолами, таких как вино, какао, черника, модулирует состав микробиоты кишечника человека в сторону более «здоровье сберегающего профиля» за счет увеличения относительной численности бифидо-и лактобактерий [46]. Очевидно, что микробиота кишечника может играть важную роль в преобразовании пищевых биоактивных полифенолов в их производные, оказывая таким образом положительное влияние на здоровья хозяина. Полифенолы могут контролировать состав микробиоты кишечника изменяя редокс-состояния. Таким образом, связь между микробиотой и потреблением полифенолов представляет собой дополнительный маркер окислительных стресс-опосредованных процессов [47].

Во время тренировок на выносливость, наблюдаются следующие негативные процессы: иммуносупрессия, воспалительные изменения, изменения в регулировании липидного и углеводного обмена, митохондриального биогенеза, окислительный стресс и обезвоживание. В последнее десятилетие интерес к исследованию микробиома человека значительно возрос. Микробиота кишечника способна преобразовывать полисахариды в КЦЖК, которые могут быть

использованы в качестве источников энергии в печени и мышечных тканях, улучшить выносливость. Кроме того, короткоцепочечные жирные кислоты регулируют функции нейтрофилов и их миграцию, снижают проницаемость слизистой оболочки толстой кишки, снижают уровень воспалительных цитокинов и осуществляют контроль редокс-потенциала в клетке, что способствует снижению проявлений признаков усталости спортсмена при работе на выносливость. Однако, процесс ферментации аминокислот производит целый ряд потенциально вредных соединений. Учитывая то, что многие диеты спортсменов, тренирующих выносливость, основываются на высоком содержании белка и углевода, главная задача заключается в разработке диет, которые ограничивают микробные профили и производят токсические метаболиты при переваривании белков при увеличении количества микроорганизмов, которые улучшают энергетический обмен, уменьшают окислительный стресс и регулируют системное воспаление. В настоящее время основная диетическая стратегия модуляции микробиоты кишечника включает в себя пробиотики. Потребление спортсменами штаммов бифидо- и лактобактерий могут помочь поддержать состояние общего здоровья, укрепить иммунитет, повысить проницаемость слизистой оболочки кишечника, снизить оксидативный стресс и повысить получение энергии из углеводных источников.

Взаимодействие между диетой и физическими упражнениями должно быть дополнительно изучено для оценки вклада диеты и микробной деятельности в спортивные показатели. Микробное разнообразие в кишечнике профессиональных спортсменов в работе [48] может также объясняться тем фактом, что диета профессиональных игроков в регби отличалась от диеты контрольной группы. Спортсмены потребляли больше калорий, жиров, углеводов, сахара, белков, белковых добавок, а также насыщенных жиров, чем индивиды из контрольной группы. По этой причине трудно сделать выводы из данного исследования и оценить влияние, которое оказывает диета на микробное разнообразие кишечника и эффективность выполнения физических упражнений [49]. Дальнейшие работы в этой области ставят своей целью выяснение причины изменения профиля микробиоты [50].

#### 1.5. Рекомендации по использованию данных о составе микробиоты кишечника и метаболома сыворотки крови для разработки индивидуальных планов питания

Корреляцию состава микробиоты кишечника и сыворотки крови с типом питания, физической нагрузкой и генетическими особенностями организма следует проводить в следующей последовательности:

- исследование особенностей питания на содержание основных питательных элементов в рационе (белки, жиры, углеводы) в динамике. Такие исследования следует проводить с использованием дневников питания. Учитывать следует соотношение основных компонентов пищи: белков, жиров и углеводов.
- анализ соответствия рациона питания: а) направленности физических нагрузок, б) генетическим особенностям организма. Для упражнений, направленных на развитие выносливости, требуется повышенное содержание углеводов в рационе питания, а также наличие достаточного количества белков. При этом следует учитывать индивидуальные генетические особенности организма спортсмена.

- связь рациона питания с составом микробиоты кишечника, сравнительный анализ в выделенных группах. Микробиота кишечника способна продуцировать КЖК, которые оказывают регуляторные и энергетические функции, витамины.
- динамика изменений состава микробиоты кишечника в результате модификации рациона питания на примере индивидуальных образцов;
- корреляция состава микробиоты кишечника и метаболома сыворотки крови в динамике в процессе тренировок;
- направленное воздействие на микробиоту кишечника с целью повышения выносливости спортсменов. Показано, что в процессе интенсивных тренировок снижается количество лактобактерий в образце. Поэтому спортсменам показано использование в качестве активной добавки к пище бифидо и лактобактерии.

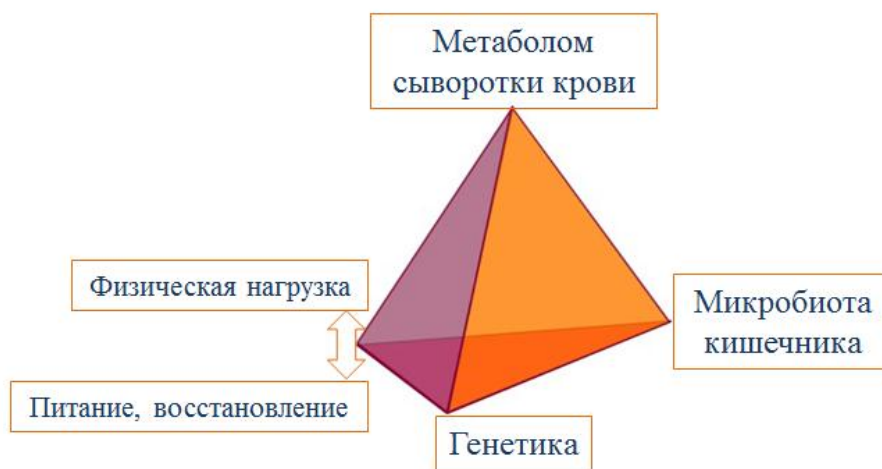


Рисунок 3. Корреляция параметров: метаболом сыворотки крови, микробиота кишечника, генетика, физическая нагрузка, восстановление и питание.



## Заключение

Наследственная обусловленность спортивной одаренности несомненна. В настоящее время признано аксиомой, что высоких спортивных результатов может достичь лишь талантливый человек, обладающий определенным комплексом генетических предпосылок к данной деятельности.

В настоящий момент также несомненно, что микробиота кишечника оказывает колоссальное влияние на организм спортсмена, поэтому направленное воздействие на неё позволит значительно улучшить результаты.

Возможности молекулярной генетики спорта, исследований метаболома и микробиоты кишечника позволят оказывать помощь педагогам, тренерам и спортивным врачам ДЮСШ, училищ олимпийского резерва и школ высшего спортивного мастерства в определении предрасположенности детей и подростков к определенному виду двигательной деятельности (спортивная ориентация и отбор), в повышении роста спортивных показателей за счет оптимизации и коррекции тренировочного процесса, и в профилактике различных заболеваний, связанных с профессиональной деятельностью спортсменов.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- [1] Lederberg J., McCray A. Ome Sweet 'Omics—a genealogical treasury of words. // *Scientist*. 2001. Vol. 15. P. 8.
- [2] Ley R.E., Peterson D.A., Gordon J.I. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. // *Cell*. 2006. Vol. 124, №4. P. 837-848.
- [3] Arumugam M. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. // *Nature*. 2011. Vol. 473, №7346. P. 174-180.
- [4] Qin J. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. // *Nature*. 2012. Vol. 490. P. 55-60.
- [5] Wu G.D. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. // *Science*. 2011. Vol. 334. P. 105-108.
- [6] Jeffery I. B., Claesson, M. J., O'Toole P. W., Shanahan F. Categorization of the gut microbiota: enterotypes or gradients? // *Nature Reviews Microbiology*. 2012. Vol. 10, №9. P. 591–592.
- [7] Tyakht AV, Kostyukova ES, Popenko AS, Belenikin MS, Pavlenko AV, Larin AK, Karpova IY, Selezneva OV, Semashko TA, Ospanova EA, Babenko VV, Maev IV, Cheremushkin SV, Kucheryavyy YA, Shcherbakov PL, Grinevich VB, Efimov OI, Sas EI, Abdulkhakov RA, Abdulkhakov SR, Lyalyukova EA, Livzan MA, Vlassov VV, Sagdeev RZ, Tsukanov VV, Osipenko MF, Kozlova IV, Tkachev AV, Sergienko VI, Alexeev DG, Govorun VM. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia. // *Nat Commun*. 2013. Vol. 4. eP. 2469
- [8] Macfarlane S., Macfarlane G.T. Regulation of short-chain fatty acid production. // *Proc Nutr Soc*. 2003. Vol. 62, №1. P. 67-72.
- [9] Koropatkin N. M., Cameron E. A., Martens E. C. How glycan metabolism shapes the human gut microbiota. *Nature Reviews. Microbiology*. 2012. Vol. 10, №5. P. 323–335.
- [10] Flint H. J., Scott K., Duncan S. H. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. // *Gut Microbes*. 2012. Vol. 3, №4. P. 289–306.
- [11] Falony G., Calmeyn T., Leroy F., De Vuyst L. Coculture fermentations of *Bifidobacterium* species and *Bacteroides thetaiotaomicron* reveal a mechanistic insight into the prebiotic effect of inulin-type fructans. // *Appl Environ Microbiol*. 2009. Vol. 75, P. 2312-2319.
- [12] Barboza M., et al. Glycoprofiling bifidobacterial consumption of galacto-oligosaccharides by mass spectrometry reveals strain-specific, preferential consumption of glycans. // *Appl Environ Microbiol*. 2009. Vol. 75, №23. P. 7319-7325.
- [13] Chassard C., Delmas E., Robert C., Bernalier-Donadille A. The cellulose-degrading microbial community of the human gut varies according to the presence or absence of methanogens. // *FEMS Microbiol Ecol*. 2010. Vol. 74. P. 205-213.
- [14] Derrien M., Collado M.C., Ben-Amor K., Salminen S., de Vos W.M. The Mucin degrader *Akkermansia muciniphila* is an abundant resident of the human intestinal tract. // *Appl Environ Microbiol*. 2008. Vol. 74. P. 1646-1648.

- [15] Chen W., Liu F., Ling Z., Tong X., Xiang C. Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, №6. P. e39743
- [16] Gibson, Glenn R. Fibre and effects on probiotics (the prebiotic concept). // *Clinical Nutrition Supplements*. 2004. Vol. 1, №2. P. 25–31
- [17] Lin H.V., Frassetto A., Kowalik E.J. Jr., Nawrocki A.R., Lu M.M., Kosinski J.R., Hubert J.A., Szeto D., Yao X., Forrest G., Marsh D.J. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, №4. P. e35240.
- [18] Brown A.J. et al. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. // *J Biol Chem*. 2003. Vol. 278, №13. P. 11312-11319
- [19] Mahowald M.A. et al. Characterizing a model human gut microbiota composed of members of its two dominant bacterial phyla. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009. Vol. 106, №14. P. 5859-5864.
- [20] Yatsunenko T. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. // *Nature*. 2012. Vol. 486. P. 222-227.
- [21] Wells, J. M., Rossi, O., Meijerink, M., & van Baarlen, P. (2011). Epithelial crosstalk at the microbiota-mucosal interface. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108 Suppl , 4607–14
- [22] Hiutung C., Sarkis K.M. Innate immune recognition of the microbiota promotes host-microbial symbiosis. // *Nature Immunology*. 2013. Vol. 14. P. 668–675.
- [23] Mazmanian S.K., Liu C.H., Tzianabos A.O., Kasper D.L. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. // *Cell*. 2005. Vol. 122. P. 107–118.
- [24] Penders J., Stobberingh E.E., van den Brandt P.A., Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. // *Allergy*. 2007. Vol. 62, №11. P. 1223-1236.
- [25] Wardwell L.H., Huttenhower C., Garrett W.S. Current concepts of the intestinal microbiota and the pathogenesis of infection. // *Curr Infect Dis Rep*. 2011. Vol. 13, №1. P. 28-34.
- [26] Rea M.C. et al. Thuricin CD, a posttranslationally modified bacteriocin with a narrow spectrum of activity against *Clostridium difficile*. // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010. Vol. 107. P. 9352–9357.
- [27] Fukuda S. et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. // *Nature*. 2011. Vol. 469. P. 543–547.
- [28] J Segain D.R. de la Bletiere et al. Butyrate inhibits inflammatory responses through NFκB inhibition: implications for Crohn's disease. // *Gut*. 2000. Vol. 47, №3. P. 397–403.
- [29] O'Keefe S.J. et al. Products of the colonic microbiota mediate the effects of diet on colon cancer risk. // *J Nutr*. 2009. Vol. 139, №11. P. 2044-2048.
- [30] Foster J.A., McVey Neufeld K.A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. // *Trends Neurosci*. 2013. Vol. 36, №5. P. 305-312.

- [31] Forsythe P., Kunze W. Voices from within: gut microbes and the CNS. // Cellular and molecular life sciences . 2013. Vol. 70. P. 55–69.
- [32] Yano J. M. et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis //Cell. – 2015. – T. 161. – №. 2. – C. 264-276.
- [33] Macfarlane G. T., Gibson G. R. Microbiological aspects of the production of short-chain fatty acids in the large bowel. – Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1995. – T. 87.
- [34] Topping D. L., Clifton P. M. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides //Physiological reviews. – 2001. – T. 81. – №. 3. – C. 1031-1064.
- [35] Cherrington C. A. et al. Short-chain organic acids at pH 5.0 kill Escherichia coli and Salmonella spp. without causing membrane perturbation //Journal of Applied Bacteriology. – 1991. – T. 70. – №. 2. – C. 161-165.
- [36] Clarke S et al. (2014) Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity Gut 63(12), pp. 1913-1920.
- [37] N. Mach, D. Fuster-Botella. Endurance exercise and gut microbiota: A review. Journal of Sport and Health Science xx (2016) 1–19
- [38] J.R. Marchesi, D.H. Adams, F. Fava, G.D. Hermes, G.M. Hirschfield, G. Hold, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier Gut, 65 (2016), pp. 330–339
- [39] M. Gleeson, N.C. Bishop, M. Oliveira, P. Tauler Daily probiotic's (Lactobacillus casei Shirota) reduction of infection incidence in athletes Int J Sport Nutr Exerc Metab, 21 (2011), pp. 55–64
- [40] N. Salarkia, L. Ghadamli, F. Zaeri, L. Sabaghian Rad Effects of probiotic yogurt on performance, respiratory and digestive systems of young adult female endurance swimmers: a randomized controlled trial Med J Islam Repub Iran, 27 (2013), pp. 141–146
- [41] A.J. Cox, D.B. Pyne, P.U. Saunders, P.A. Fricker Oral administration of the probiotic Lactobacillus fermentum VRI-003 and mucosal immunity in endurance athletes Br J Sports Med, 44 (2010), pp. 222–226
- [42] M. Gleeson, N.C. Bishop, M. Oliveira, P. Tauler Daily probiotic's (Lactobacillus casei Shirota) reduction of infection incidence in athletes Int J Sport Nutr Exerc Metab, 21 (2011), pp. 55–64
- [43] R.L. Clancy, M. Gleeson, A. Cox, R. Callister, M. Dorrington, C. D'Este, et al. Reversal in fatigued athletes of a defect in interferon gamma secretion after administration of Lactobacillus acidophilus Br J Sports Med, 40 (2006), pp. 351–354
- [44] D. Martarelli, M.C. Verdenelli, S. Scuri, M. Cocchioni, S. Silvi, C. Cecchini, et al. Effect of a probiotic intake on oxidant and antioxidant parameters in plasma of athletes during intense exercise training Curr Microbiol, 62 (2011), pp. 1689–1696
- [45] C.M. Shing, J.M. Peake, C.L. Lim, D. Briskey, N.P. Walsh, M.B. Fortes, et al. Effects of probiotics supplementation on gastrointestinal permeability, inflammation and exercise performance in the heat. Eur J Appl Physiol, 114 (2014), pp. 93–103

- [46] M.I. Queipo-Ortuno, M. Boto-Ordóñez, M. Murri, J.M. Gomez-Zumaquero, M. Clemente-Postigo, R. Estruch, et al. Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *Am J Clin Nutr*, 95 (2012), pp. 1323–1334
- [47] S. Bolca, T. Van de Wiele, S. Possemiers. Gut metabotypes govern health effects of dietary polyphenols. *Curr Opin Biotechnol*, 24 (2013), pp. 220–225
- [48] Clarke S. F. et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity //Gut. – 2014. – C. Gutjnl-2013-306541.
- [49] Marlicz W., Loniewski I. The effect of exercise and diet on gut microbial diversity //Gut. – 2015. – T. 64. – №. 3. – C. 519-520.
- [50] Ray K. Gut microbiota: Tackling the effects of diet and exercise on the gut microbiota //Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2014. – T. 11. – №. 8. – C. 456-456.