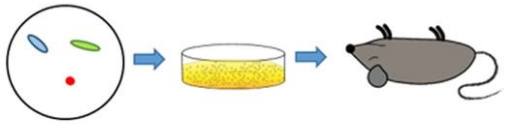
КАФЕДРА МИКРОБИОЛОГИИ, ВИРУСОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

Микробиота организма человека. Физиологическое значение и роль в патологии

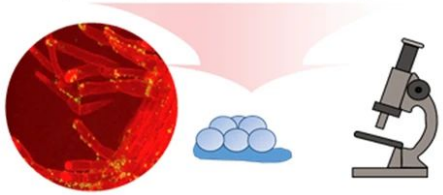
От микроорганизмов к микробиому

https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0

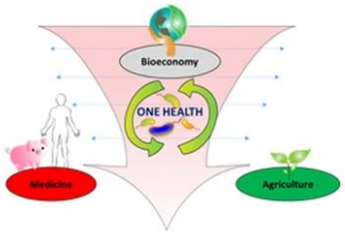
Paradigm shifts



single-acting, unsocial organisms causing diseases



strongly interacting microbes that built up stable network structures & interact with host/environment in a variety of ways



advances in microbiome research leading to **the One Health concept** that implies interconnection of all areas of life through their respective microbiota

Method Innovations

1670 Microscopy

1857 cultivation based approaches

1911 fluorescence microscopy
1911 mass spectrometry

1931-38 electron & scanning-transmission microscopy

1969 *in situ* Hybridization
1970s HPLC
1975 DNA array/colony hybridization
1977 Sanger sequencing and molecular fingerprinting
1983 PCR technique
1988 fluorescence-*in situ*-hybridization

1993 quantitative real-time PCR
1995 full-cyle rRNA approach

2005 next-generation sequencing

2008/9 third-generation sequencing

Important Discoveries

17th century

1670 discovery of microorganisms (Anthony van Leuwenhook "Father of Microbiology")
1729 classification of plants and fungi (Pier Antonio Micheli)
1796 first vaccination (Edward Jenner)
1837 yeast in alcoholic fermentation (Charles C. de la Tour, Friedrich T. Kützung and Theodor Schwann)
1857-1855 Pasterisation, fermentation, vaccine against rabies (Louis Pasteur)
1875 foundation for bacteriological taxonomy (Ferdinand Cohn)
1884 Robert Kochs´ postulates
1888-begin of microbial ecology by Sergei Winogradsky (nitrification, nitrogen-fixation, soil microbiology, cycle-of-life)
1892 tobacco-mosaik-virus extraction from leafs (Dmitri I. Ivanovski and Martinus Beijerinck)
1922 chemolithotrophy (Sergei Winogradsky)
1904 the rhizosphere concept (Lorenz Hiltner)
1928 transformation of the genetic information to their offsprings (Frederick Griffith)
1928 discovery of antibiotics (Alexander Fleming)
1944 DNA as carrier of genetic information (Oswald Avery, Colin MacLeod, Maclyn McCarty)
1946 'sexual reproduction' of bacteria (Joshua Lederberg and Edward Tatum)
1953 3D-double-helix structure (James Watson and Francis Crick)

1970 central dogma of molecular biology (Francis Crick)

1977 discovery of Archaea (Carl Woese and George E. Fox) and first full genome sequence of a virus
1982 discovery of prions (Stanley B. Prusiner)

1991 theory of the holobiont (Eugene Rosenberg and Ilana Zilber-Rosenberg)
1993 discovery of the complex structures of biofilms (Hans-Curt Flemming)
1995 first Genome of *Haemophilus influenzae* (John C. Venter and colleagues)

2005 HMP: Human Microbiome Project

2008 TerraGenome: Reference Soil Metagenome Project

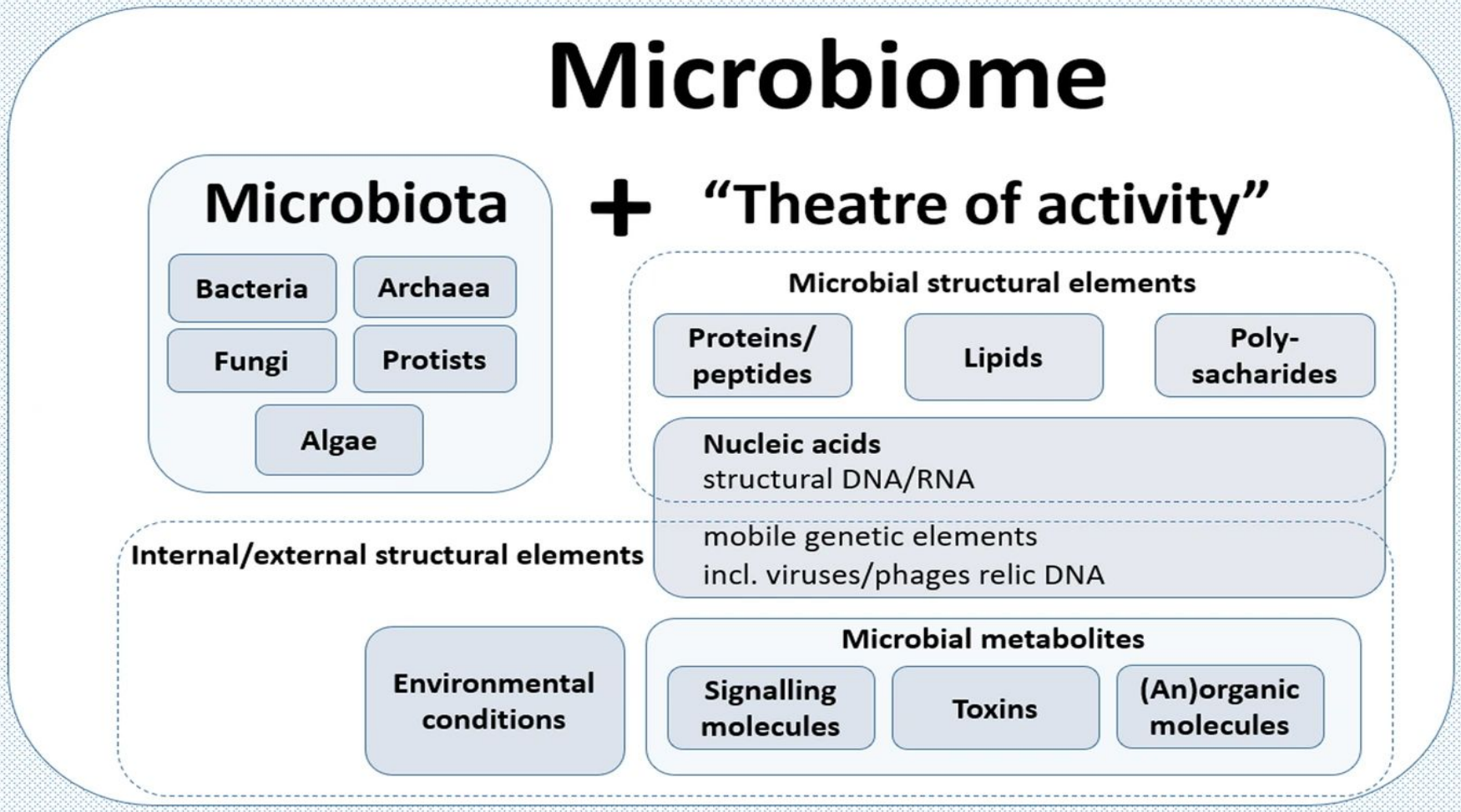
2010 EarthMicrobiome Project

21th century

Ключевые термины

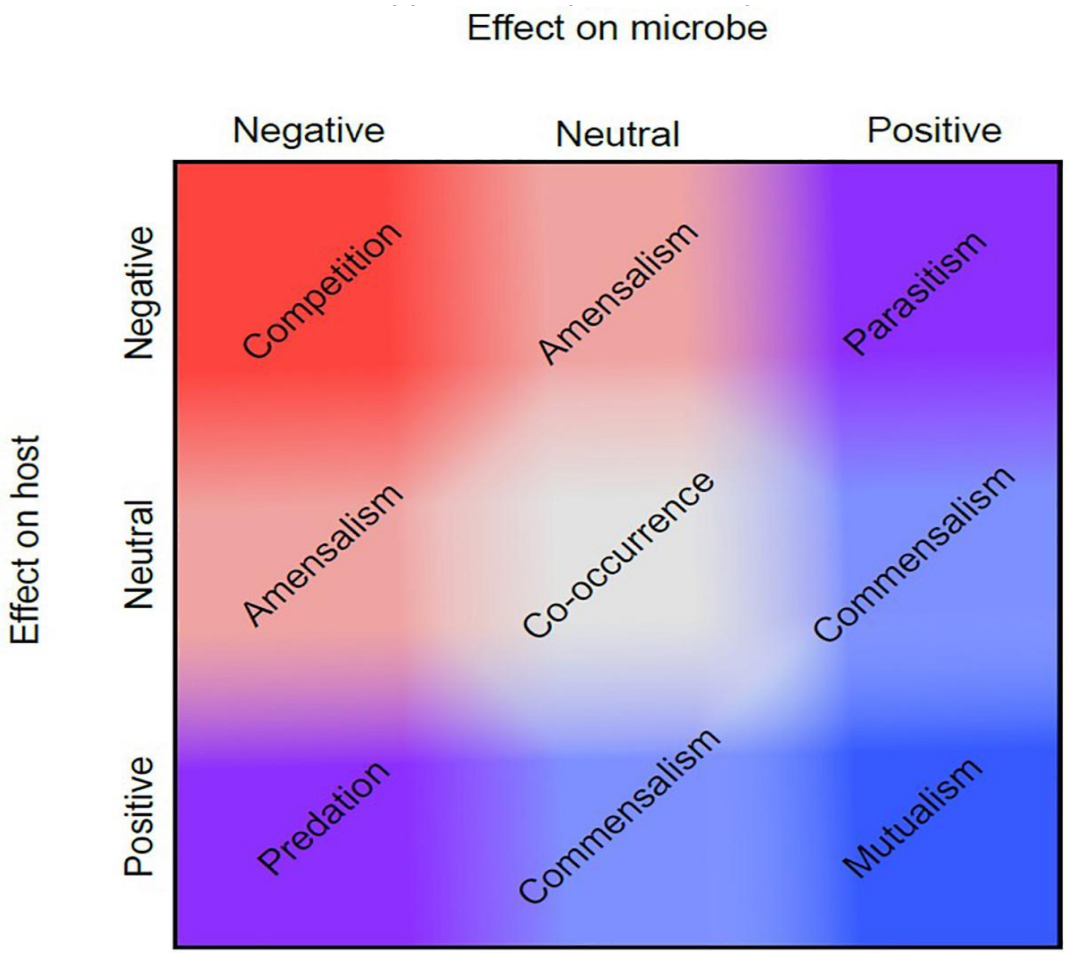
- Микробиом – характерное микробное сообщество, занимающее четко определенную среду обитания, обладающую специфическими физико-химическими свойствами.
- Микробиота - уникальное сообщество резидентных микоорганизмов, населяющих определенный биотоп (анатомическую нишу).
- Метагеном – совокупность генов всех микроорганизмов, составляющих микробиом

Составляющие микробиома



Biome: a reasonably well defined habitat which has distinct bio-physio-chemical properties

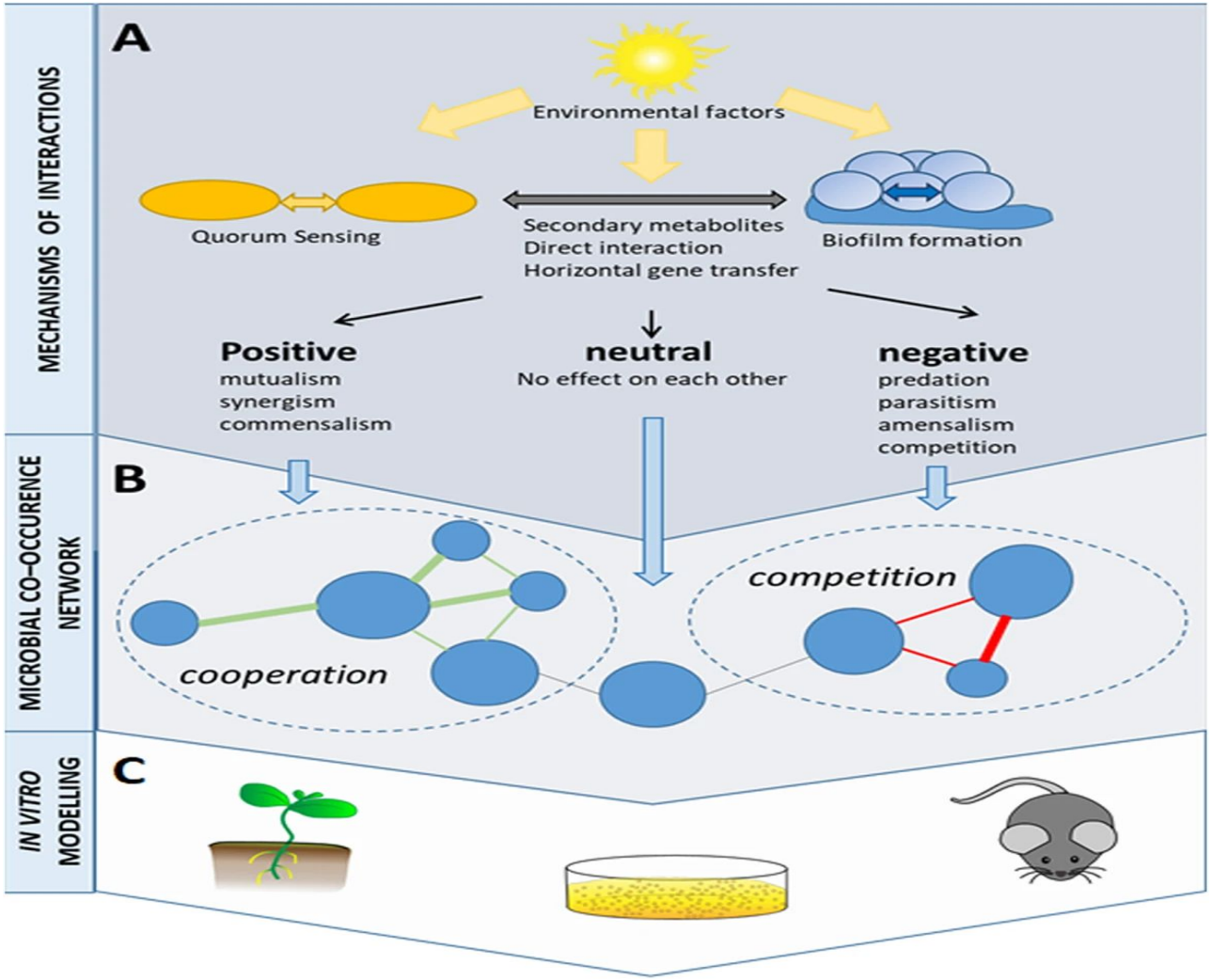
Типы взаимодействия (симбиоза) в системе«микроб-хозяин»



75-0

Взаимодействие микроорганизмов

https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0

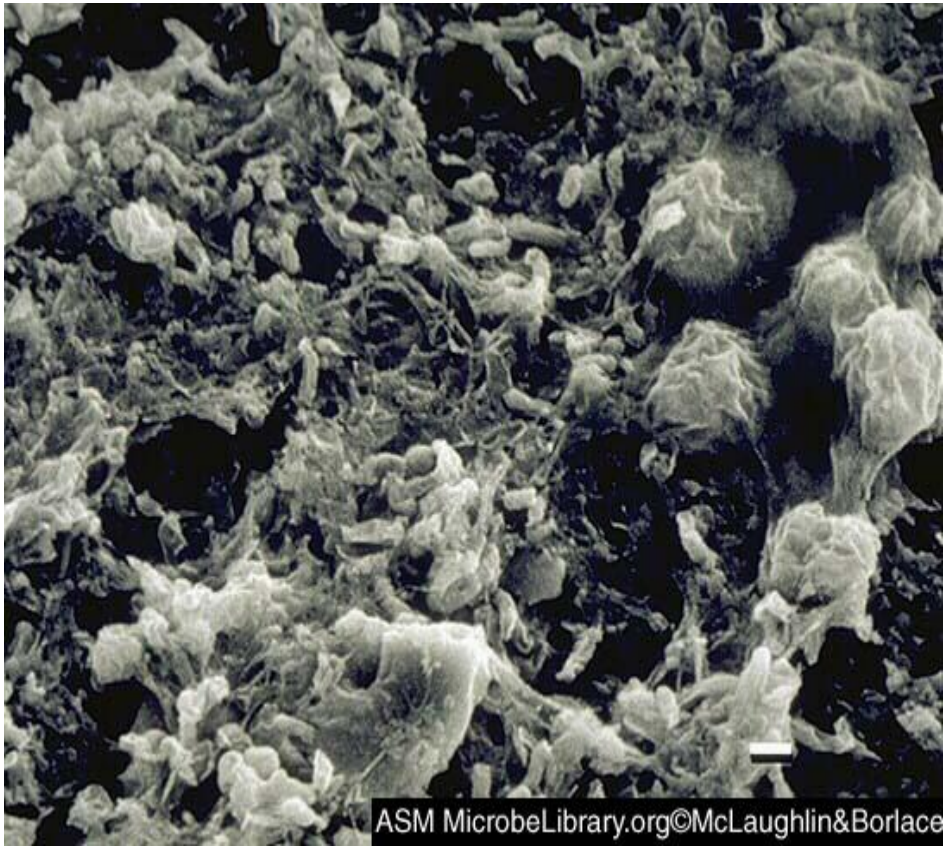


Биопленка – город микробов?

- Биопленка – это сообщество нескольких видов микробов, обитающее в виде плотно организованных колоний на поверхности какого-либо субстрата (живого или неживого) и покрытых защитным полимером (слизью)
- 99% всех бактерий существует именно в формате биопленок, на долю свободно существующих (в виде планктона) приходится менее 1% всех микроорганизмов

Преимущества жизни в формате биопленки для бактерий

- Экстрацеллюлярный полимер защищает микробные клетки от взаимодействия с клетками иммунной системы и метаболитами организма человека
- Меняется метаболизм бактерий



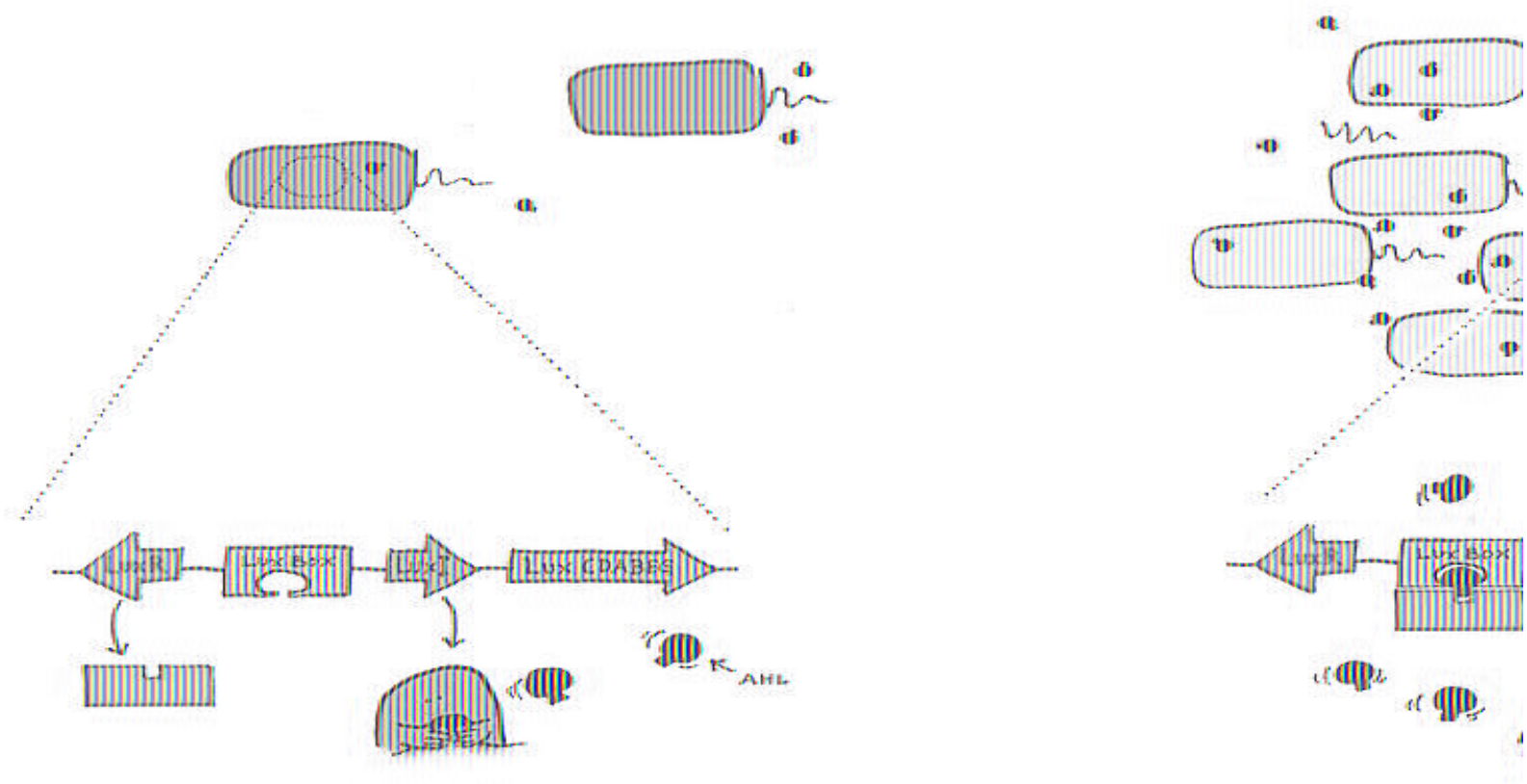
Биопленки – это эффективный способ выживания бактерий

- Биопленки мало проницаемы для антибактериальных веществ – устойчивость к антибиотикам в 20-100 раз выше
- Внутри биопленки происходит обмен плазмидами, несущими гены устойчивости к АБ, между разными видами бактерий – создаются условия для развития полирезистентности к антибиотикам

Коммуникация бактерий внутри биопленки – «чувство кворума» (*quorum sensing, QS-регуляция*)

- Это координированное поведение клеток в бактериальном сообществе с помощью сигнальных молекул - ***аутоиндукторов:***
  - *Гомосеринлактоны и циклодипептиды у Грам- бактерий*
  - *Олигопептиды и пептидные феромоны у Грам+ бактерий*
- Получая от собратьев ***аутоиндукторы*** в количестве выше определённого порога, бактерия запускает транскрипцию ряда генов и становится активной.
- QS-регуляция может являться как способом как внутривидовой, так межвидовой коммуникации бактерий

QS-регуляция у *Vibrio fischeri* – биолюминесцентной бактерии, обитающей в световых органах гавайского кальмара



Фенотипические эффекты QS-регуляции у бактерий

- *Vibrio fischeri* - биолюминесценция
- *Escherichia coli* – продукция шигоподобного Stx-токсина
- *Pseudomonas aeruginosa* – формирование биопленок и продукция внеклеточных факторов вирулентности
- *Staphylococcus aureus* – синтез экзоферментов
- *Streptomyces spp.* – продукция антибиотиков

Характеристики микробного сообщества

- **Альфа-разнообразие (α-diversity)** – разнообразие видов внутри микробного сообщества (в конкретном биотопе)
- **Бета-разнообразие (β-diversity)** – разнообразие между микробными сообществами, населяющими разные биотипы

В центре внимания ученых- микробиом человека

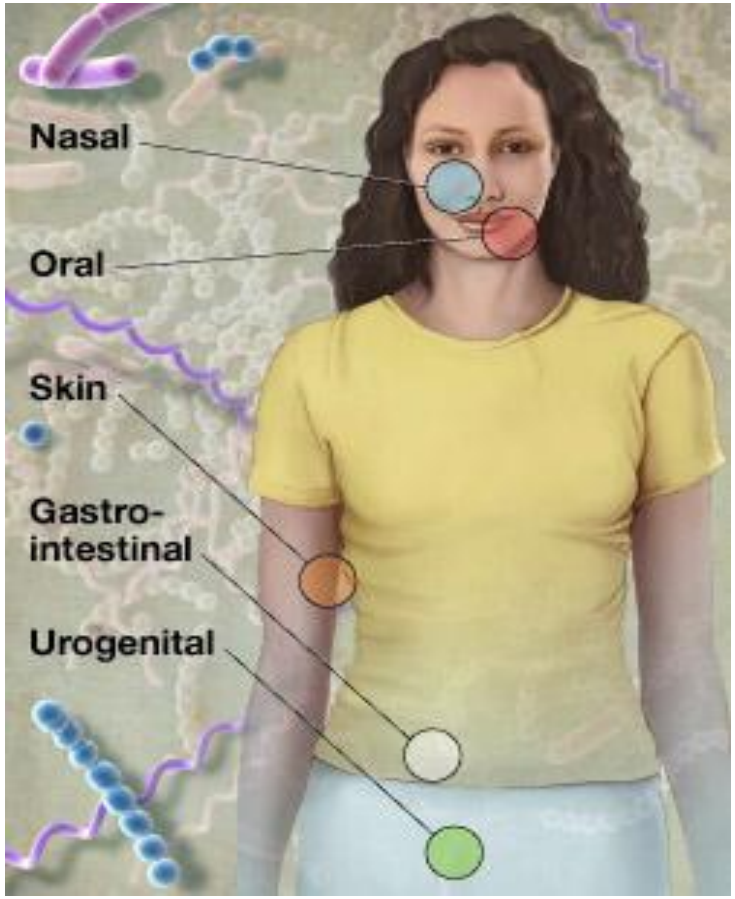
- Это совокупность всех бактерий, вирусов, грибов и простейших, обитающих внутри и на поверхности тела человека
- Общее количество – сотни триллионов микроорганизмов

”We’re not individuals, we’re colonies of creatures.”

Bruce Birren, co-director Genome Sequencing and Analysis Program, HMP

Human Microbiome Project 2008

- Полное генотипирование микробиоты человека
- Определение состава микробиоты в различных биотопах у здоровых добровольцев
- Влияние микробиоты на здоровье человека
- Создание инструментов и технологий для оценки микробиома человека



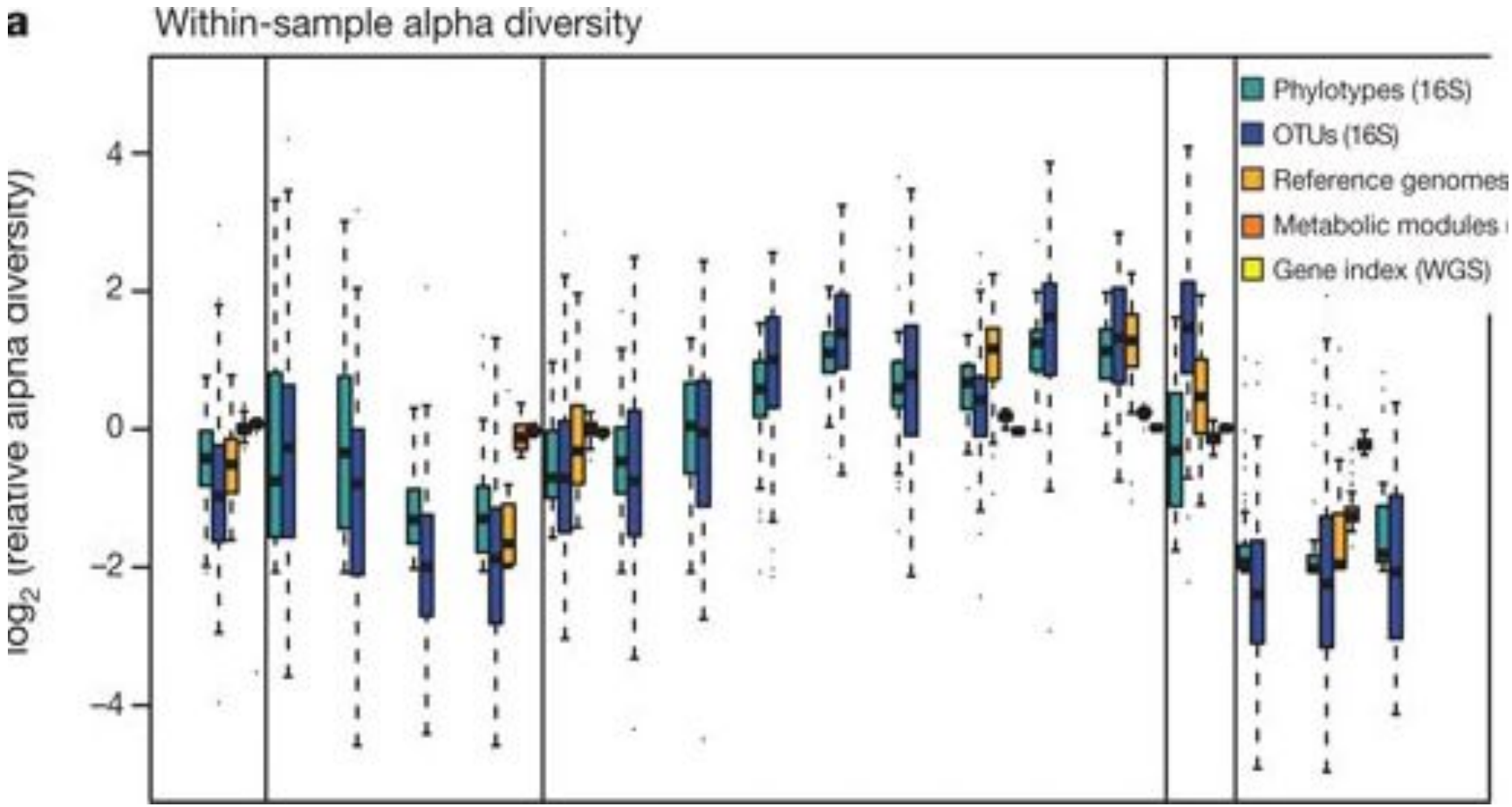
Роль микробиома человека в обеспечении его здоровья

Поддержание колонизационной резистентности

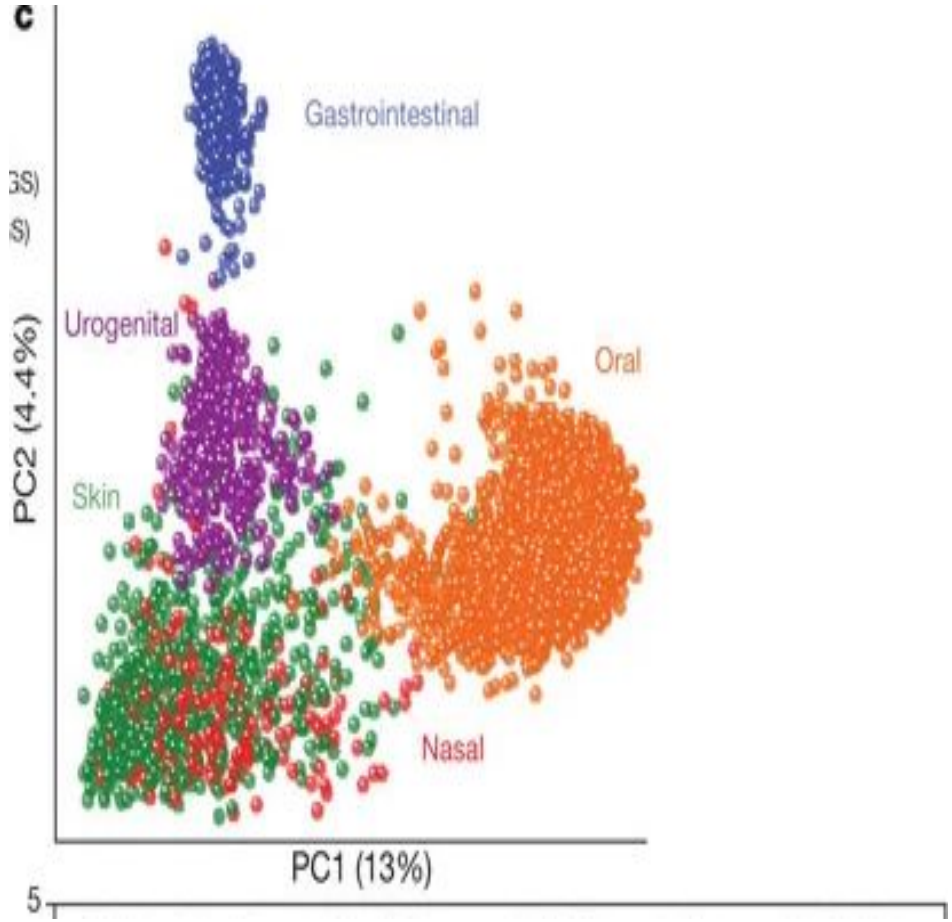
- Предотвращают колонизацию слизистых патогенными и условно-патогенными микроорганизмами
- Конкуренция за поверхность адгезии
- Конкуренция за питательный субстрат
- Продукция антибиотикоподобных веществ

Альфа-разнообразие (α-diversity) микробиоты человека - образцы, полученные от разных людей, отличаются сильнее, чем образцы, полученные в разные дни от одного и того же человека

doi:10.1038/nature11234



Бета-разнообразие (β-diversity) микробиоты человека

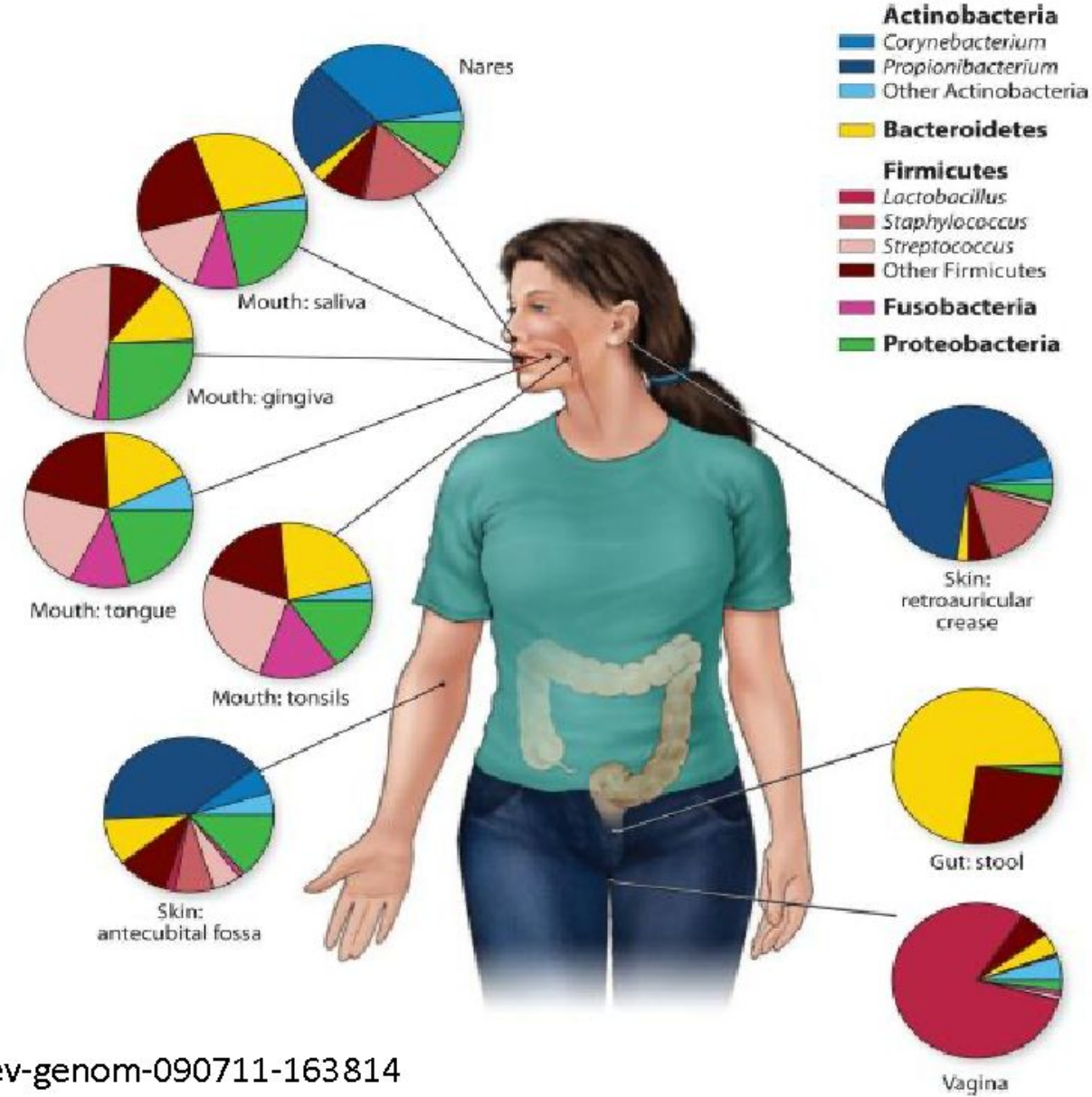


Микробные сообщества различаются в зависимости от анатомической локализации исследуемого образца:

микробиота каждого биотопа в организме человека – индивидуальна

doi:10.1038/nature11234

Большинство бактерий, колонизирующих кожу и слизистые человека попадают в 5 филумов



doi:10.1146/annurev-genom-090711-163814

Описание филумов

Филум	Описание
Firmicutes	Преимущественно грамположительные бактерии с низким содержанием GC-пар в геноме
Actinobacteria	Грамположительные бактерии с высоким содержанием GC-пар в геноме; кислотоустойчивые бактерии с высоким содержанием GC-пар в геноме
Bacteroidetes	Грамотрицательные, преимущественно анаэробные бактерии
Proteobacteria	Гетерогенная группа грамотрицательных бактерий
Fusobacteria	Анаэробные, филаментозные, грамотрицательные бактерии

Микроорганизмы в теле человека

- **Биотопы, обильно колонизированные микроорганизмами**
  - Желудочно-кишечный тракт (особенно, кишечник)
  - Репродуктивный тракт
    - Влагалище и экзоцервикс у женщин
    - Дистальная часть уретры у мужчин
  - Кожа
  - Ротовая полость
  - Носоглотка

Микроорганизмы в теле человека

- **Биотопы, колонизированные малыми количествами микроорганизмов**
  - Моча
  - Секрет предстательной железы
  - Эякулят
  - Эндометрий
- **Биотопы, в которых обнаруживают микробную ДНК, но почти никогда не выделяют живые микроорганизмы**
  - Кровь
  - Ликвор
  - Синовиальная жидкость
  - Брюшная полость
  - Плевральная полость
  - Грудное молоко

Микробиота любого биотопа подразделяется на

- **резидентную**
- **транзиторную**

Резидентная микробиота содержит представителей, специфичных для данного биотопа.

Транзиторная микробиота состоит из микроорганизмов, занесенных извне.

Резидентная микробиота

Постоянная микробиота конкретного биотопа относительно стабильна по составу.

В зависимости от физиологической роли составляющих ее микроорганизмов постоянную микробиоту подразделяют на две фракции: облигатную и факультативную

Резидентная микробиота – Core microbiota

- образует ядро микробиоты в конкретном биотопе;
- стабильна по составу
- выполняет защитную функцию;
- участвует в процессах ферментации;
- участвует в процессах иммуностимуляции;
- проявляет себя преимущественно бродильной активностью т.е. расщеплением углеводов с образованием кислых продуктов.

Транзиторная микробиота – Transient microbiota

- Непостоянная составляющая микробиоты конкретного биотопа
- Состав зависит от условий внешней среды, доступности питательных веществ и прочих факторов

Состав микробиоты основных биотопов организма человека

Микробиота кожи

Основные зоны колонизации кожи:

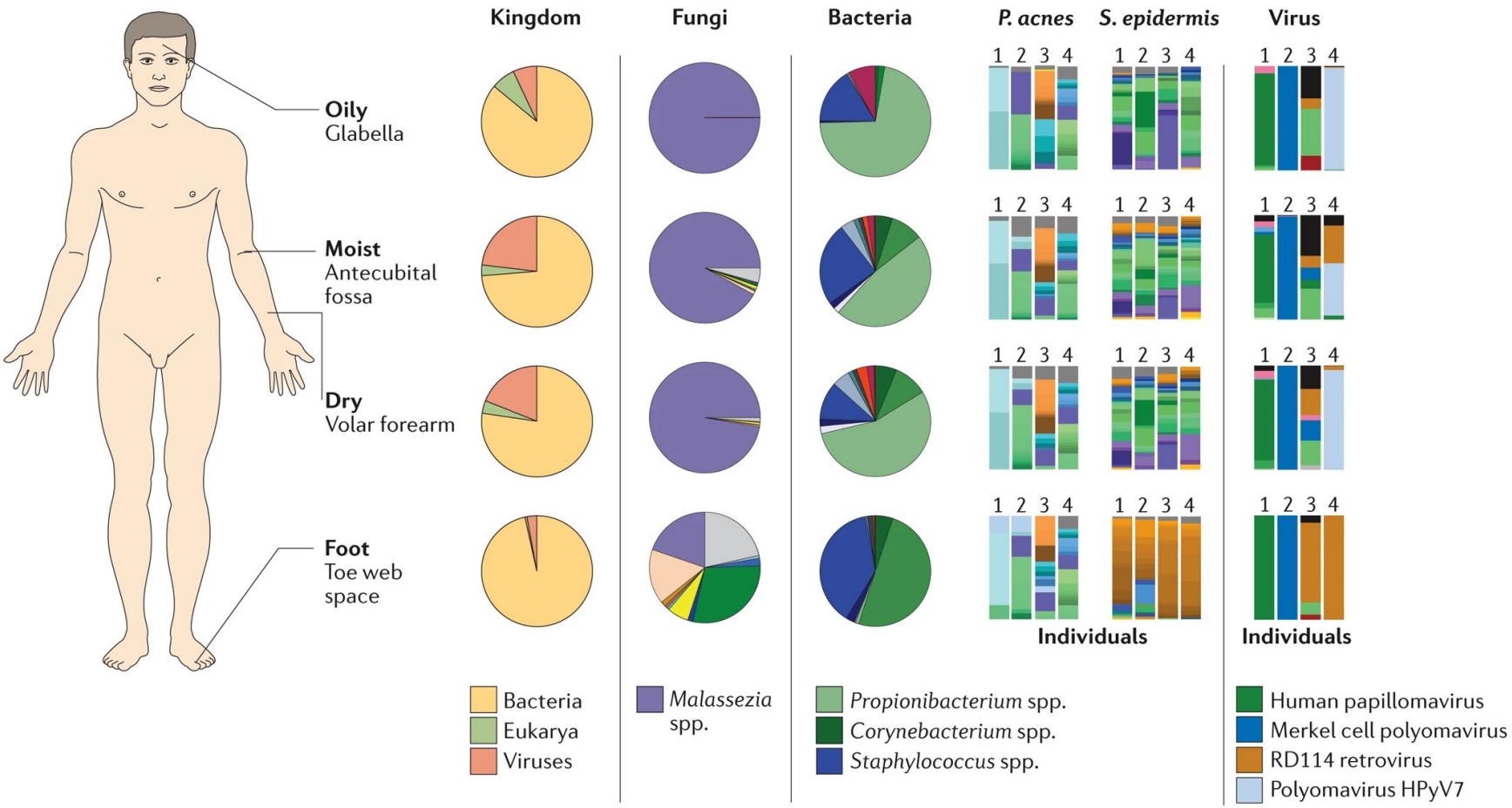
- **поверхность ороговевших клеток эпидермиса**
- **устья волосяных фолликулов**
- **протоки сальных желез**

На одном см^2 кожи может находиться от 10 тыс. до 1 млн. бактериальных клеток.

По типу дыхания микроорганизмы, заселяющие кожу, относятся к факультативным анаэробам.

Микробиота кожи различается в разных отделах тела человека

https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0



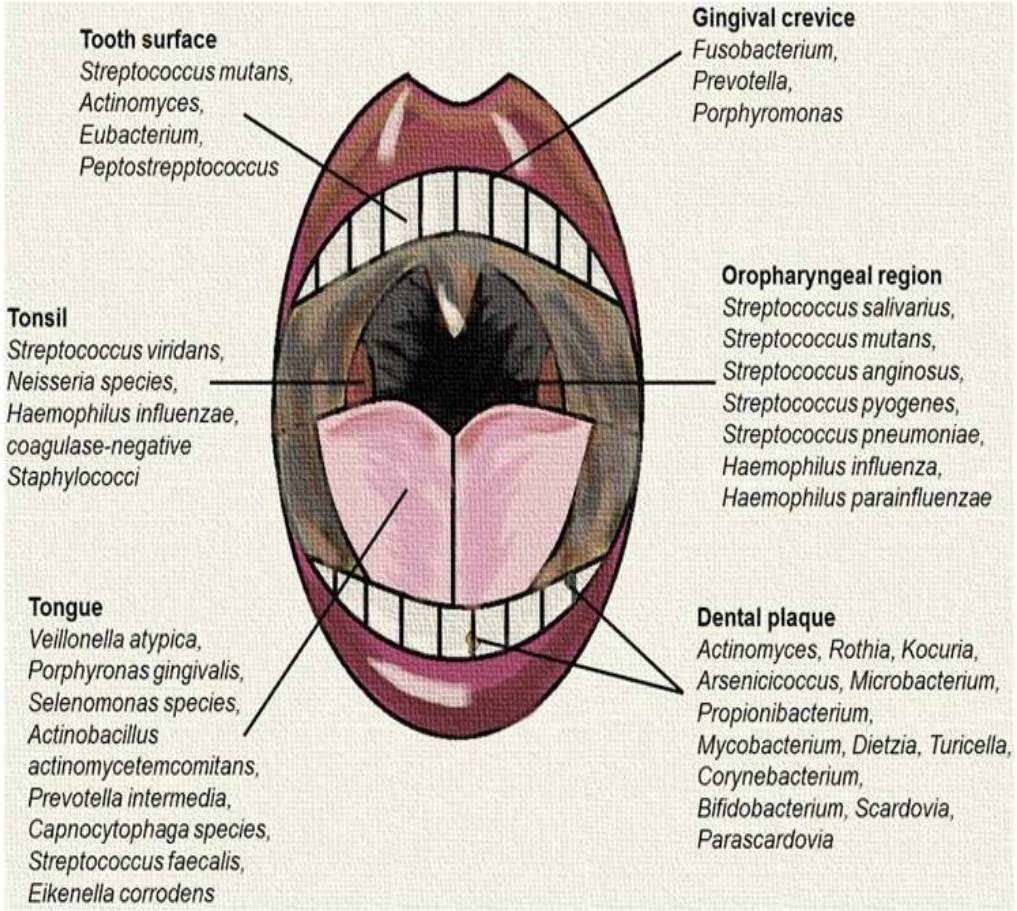
Nature Reviews | Microbiology

Ключевые характеристики кожной микробиоты

- Микроорганизмы кожи приспособились использовать скудные питательные вещества, доступные на коже.
- Многие кожные микроорганизмы могут продуцировать молекулы, которые препятствуют колонизации других микроорганизмов или изменяют их поведение.
- Микробиота кожи здорового взрослого человека остается стабильной с течением времени, несмотря на нарушения окружающей среды.
- Кожные микроорганизмы играют важную роль в обучении врожденных и адаптивных звеньев кожной иммунной системы.
- Некоторые кожные заболевания связаны с измененным составом микробиоты; коррекция дисбиоза может помочь предотвратить и / или вылечить болезнь.

Микробиота полости рта

https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0

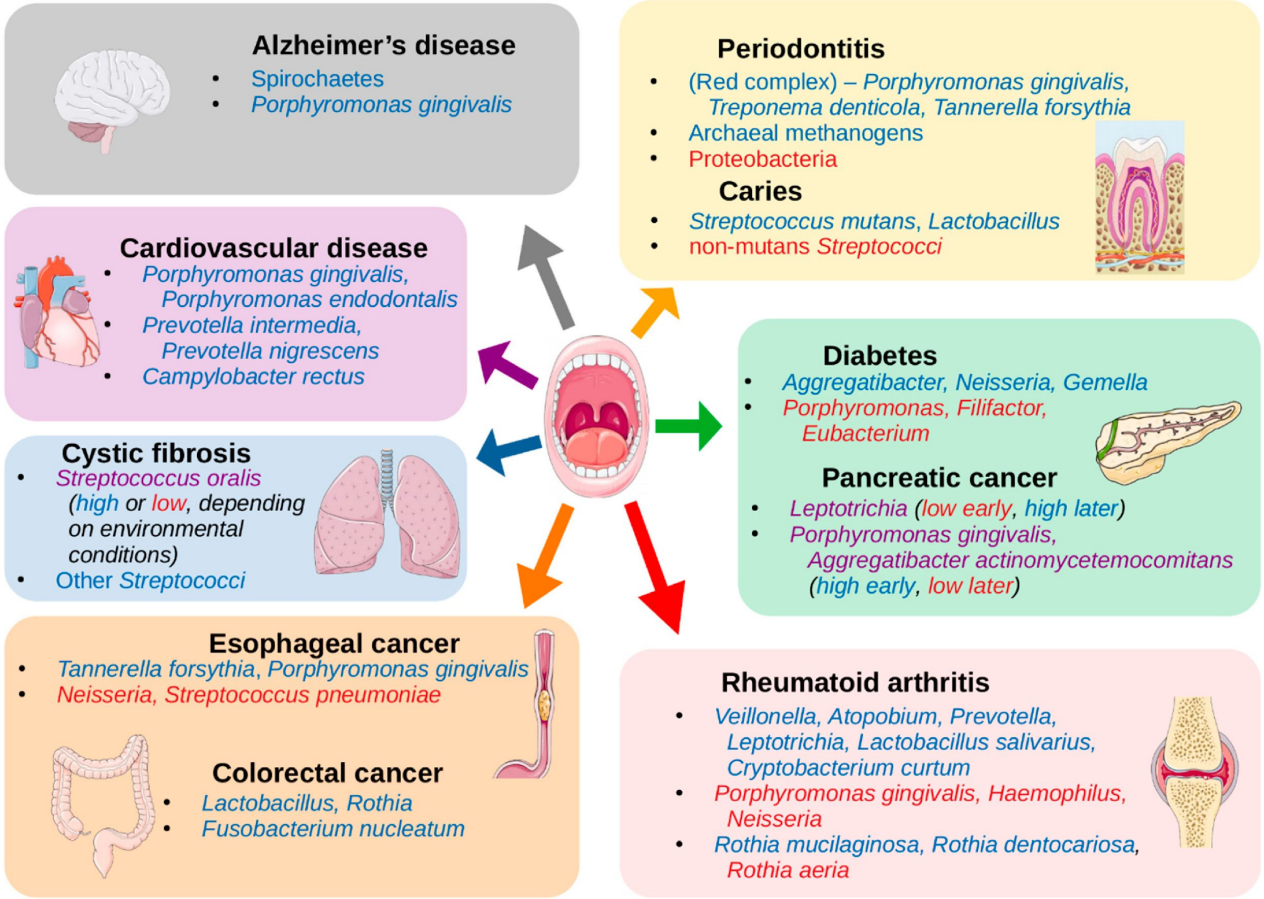


Высокой обсемененности полости рта способствуют ее анатомические особенности – наличие:

- **десневых карманов,**
- **складок слизистой,**
- **межзубных промежутков,**
- **обилие питательных веществ,**
- **щелочная реакция среды,**
- **достаточное снабжение кислородом.**

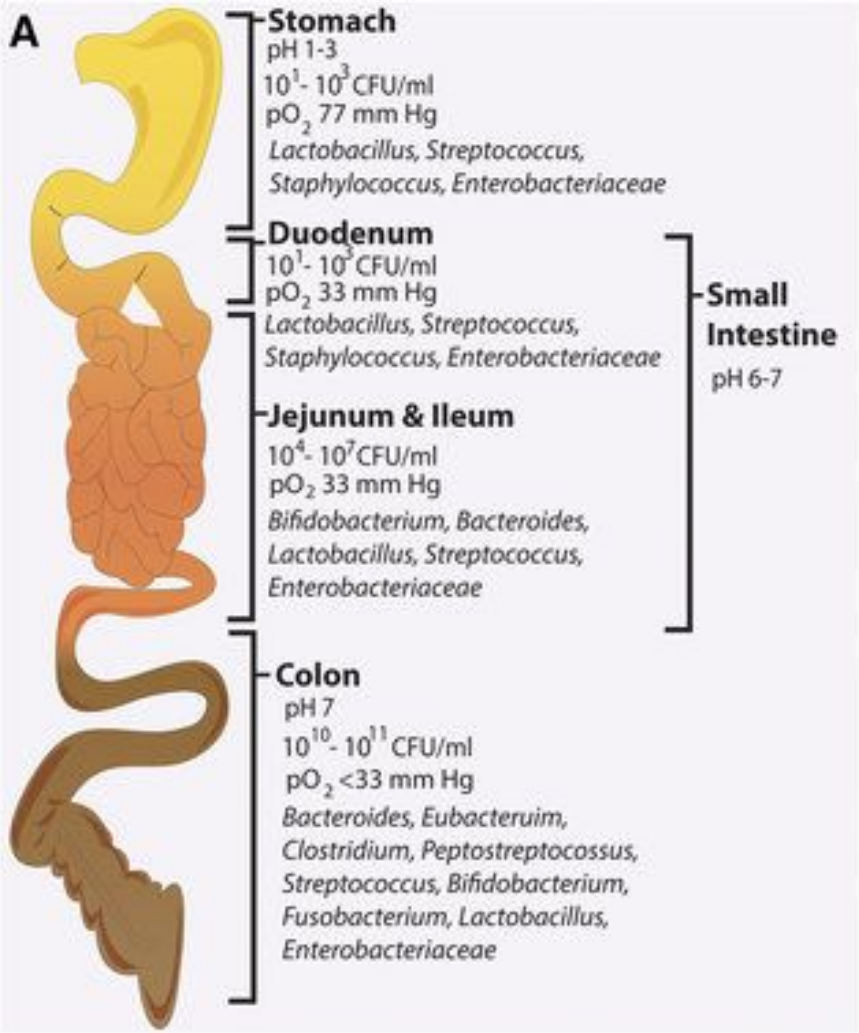
Местные и системные заболевания, ассоциированные с микробиотой полости рта

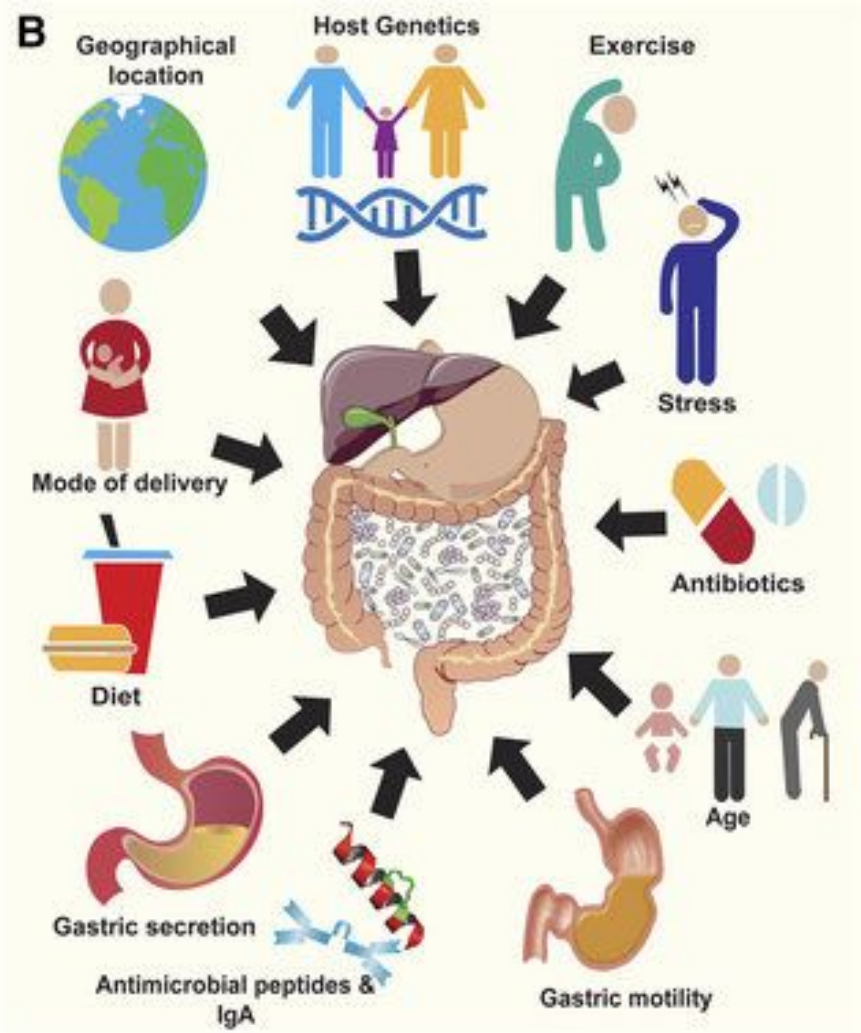
https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0



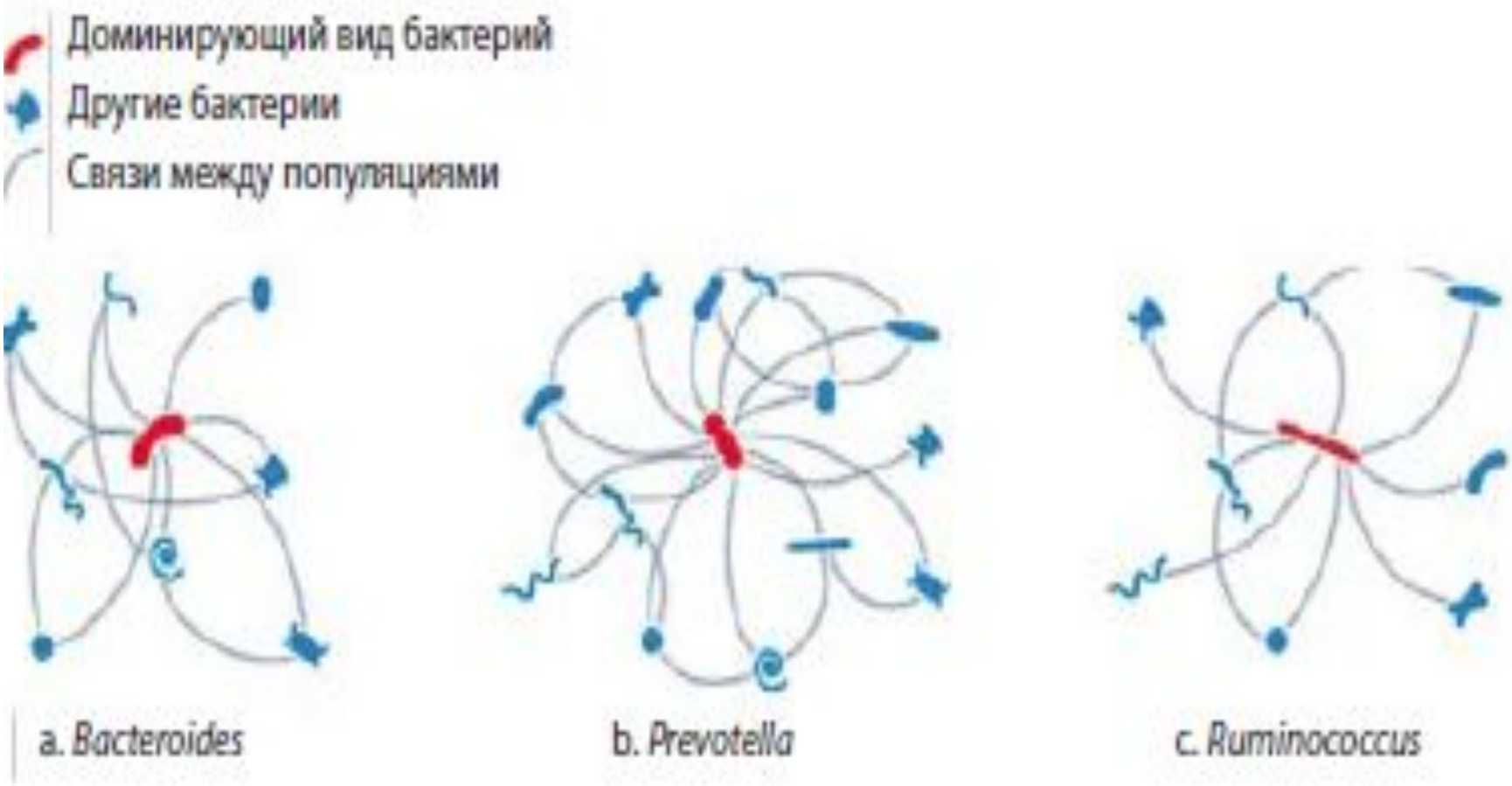
Микробиота желудочно-кишечного тракта

DOI: 10.1124/pr.118.015768





Представления об энтеротипах человека



Энтеротип с преобладанием бактерий рода *Bacteroides*

- Сопутствует западному типу диеты, богатой жирами и белками растительного происхождения
- Бактерии хорошо расщепляют сахар и белки.
- Избыток *Bacteroides* защищает от набора избыточного веса.

Энтеротип с преобладанием бактерий рода *Prevotella*

- Характерен для вегетарианцев, веганов и жителей сельской местности – в пище преобладают овощи и злаки
- Бактерии продуцируют сахаролитические ферменты, продуцируют слизь, протеазы.
- При избытке *Prevotella* повышен риск воспалительных заболеваний кишечника и язвенной болезни.

Энтеротип с преобладанием бактерий рода *Ruminococcus*

- Характерен для диеты с избытком легко усвояемых сахаров и жиров.
- Расщепляют целлюлозу, помогают усваивать кишечнику сахара, снабжают фолиевой кислотой.
- Избыток Ruminococcus ассоциирован с инсулинорезистентностью, сахарным диабетом 2-го типа, избыточным весом.

Основные функции кишечной микробиоты

- Пищеварение
  - Расщепление пищевых волокон и КЦЖК
  - Участвует в обмене желчных кислот
  - Синтезирует пищеварительные ферменты
- Защитная функция
  - Синтез колоноцитами иммуноглобулина А и интерферона
  - Формирование колонизационной резистентности кишечника
  - Пролиферация плазматических клеток
  - Стимуляция развития лимфоидного аппарата кишечника у новорожденных

Синтетическая функция кишечной микробиоты

- Синтез витаминов
  - Витаминов группы К – участвуют в работе системе гемостаза
  - Витамина B_1 – катализируют реакцию декарбоксилирования кетокислот, переносчик альдегидных групп
  - Витамина B_2 – перенос электронов с НАДН
  - Витамина B_3 – перенос электронов к O_2
  - Витамина B5 – обмен липидов
  - Витамина B6 – обмен аминокислот
  - Витамина B12 – синтез дезоксирибозы и нуклеотидов
- Синтез аминокислот – аргинина, глутамина
- Синтез КЦЖК - ацетат, бутират, пропионат

Основные функции кишечной микробиоты

- Дезинтоксикационная функция
  - Нейтрализация лекарств и ксенобиотиков
- Регуляторная функция
  - Регуляция иммунной системы
  - Регуляция эндокринной системы
  - Регуляция нервной системы

gut-brain axis - кишечно-мозговая ось

Участвуют в синтезе нейромедиаторов

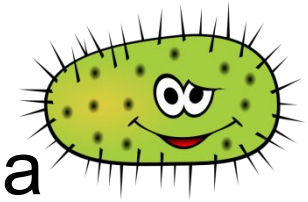
- **Допамин (дофамин**) – гормон мотивации и поведения
- **Норадреналин** – нейромедиатор бодрствования, принятия быстрых решений
- **Серотонин** – определяет перистальтику ЖКТ, вазоконстрикцию
- **ГАМК** – обладает тормозящим эффектом, отвечает за уравновешенность
- **Ацетилхолин** – обучение и формирование памяти

Микробиота кишечника и расстройства аутистического спектра

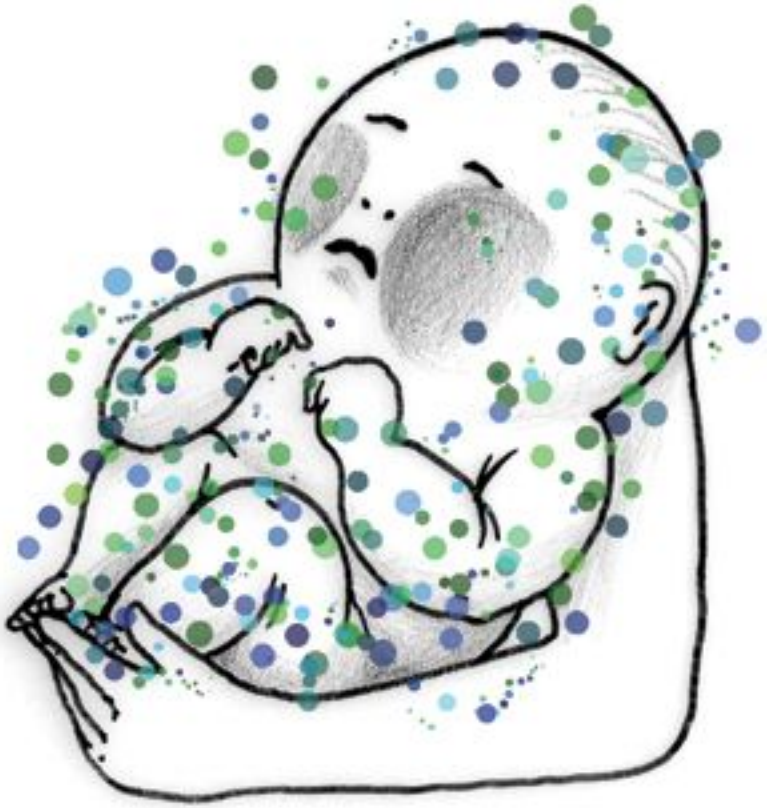
- У детей с аутизмом менее разнообразная кишечная микробиота
- Ниже содержание бактерий рода *Bifidobacterium*
- Выше содержание бактерий рода *Lactobacillus, Clostridium*
- Чаще обнаруживают грибы рода *Candida*

Нарушения микробиоты кишечника матери могут стать пусковым моментом для нарушений функционирования нервной системы плода

Роль вагинальной микробиоты в поддержании репродуктивного здоровья женщины



- Является первой линией защиты на пути проникновения патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.
- Защищает плод во время беременности от проникновен чужеродных агентов.
- Во время родов «обсеменяет» ребенка, обеспечивая становление его микробиома.



Ключевые характеристики вагинального микробиома

- Доля лактобацилл более 80%
- Доля условно-патогенных микроорганизмов менее 20%
- Генитальные микоплазмы и дрожжеподобные грибы менее 10^4 КОЕ

Биопленка Lactobacillus spp. на поверхности вагинального эпителия

Нормальная микрофлора
Lactobacillus spp.

Основные представители:

L.crispatus

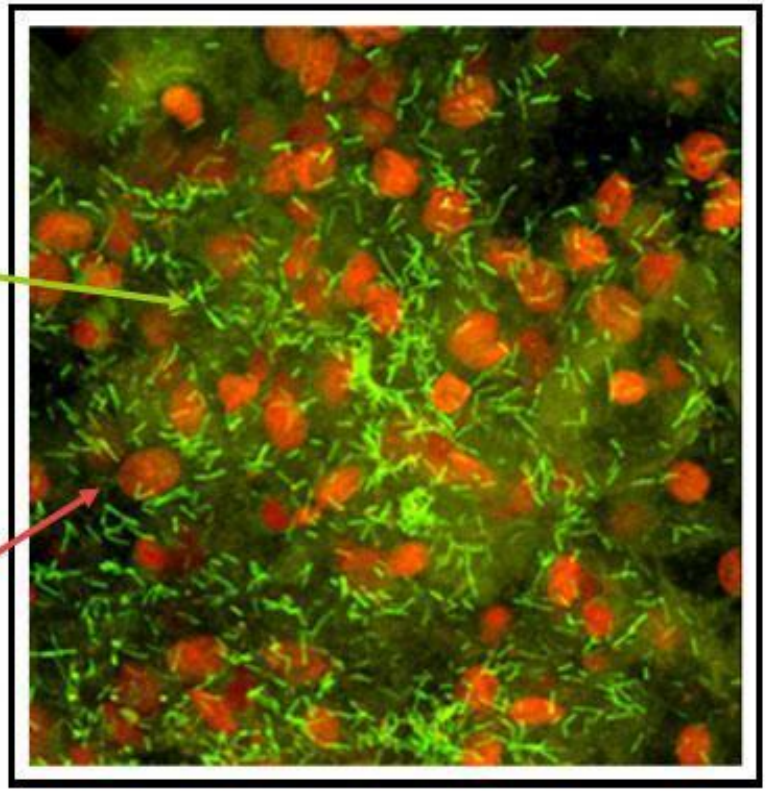
L.iners

L.gasseri

L.johnsoni

L.jensenii

L.vaginalis



Факторы, обеспечивающие протективные свойства лактобактерий

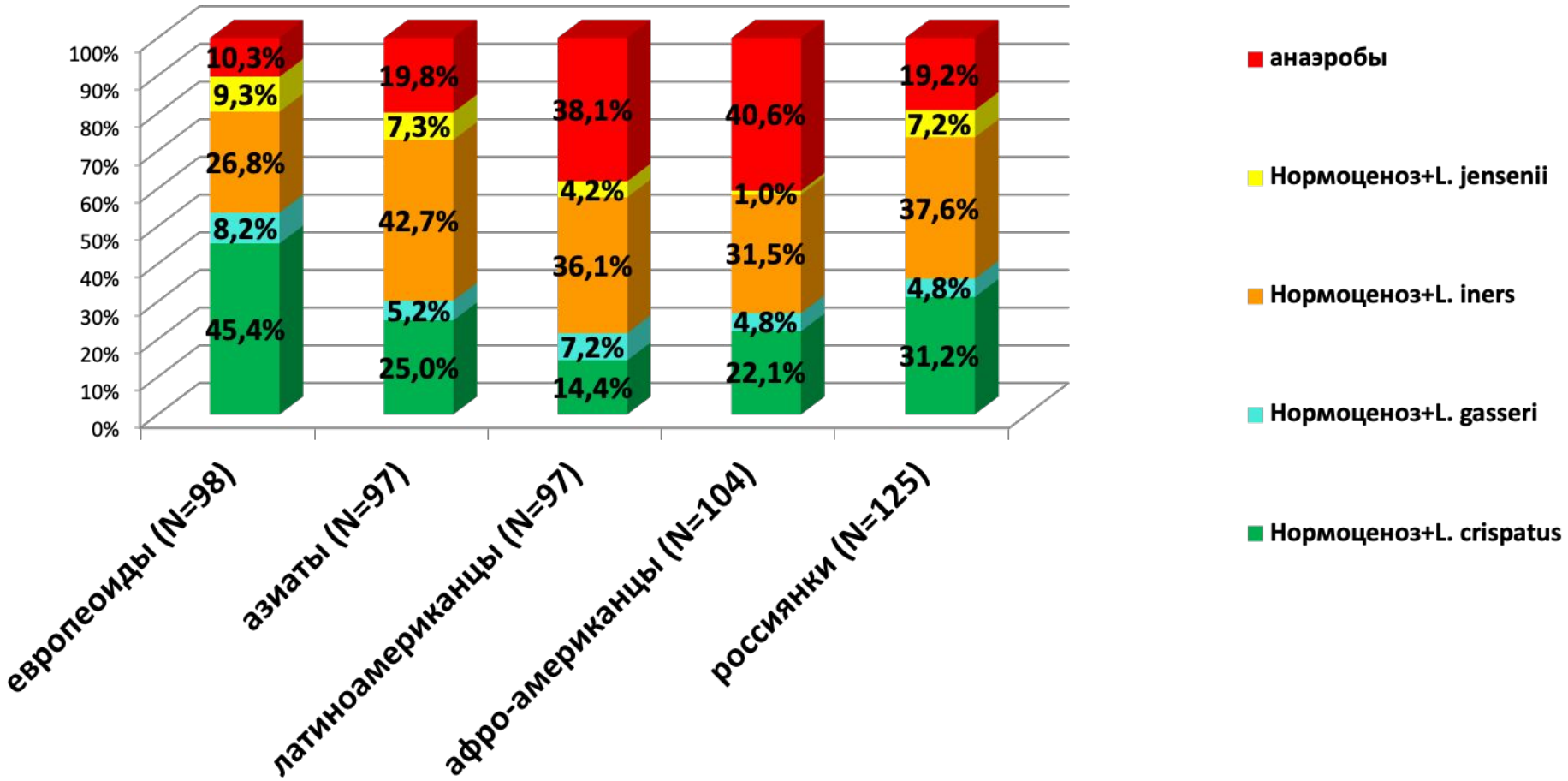
- Колонизация эпителия влагалища
- Продукция α-оксипропионовой молочной кислоты и H_2O_2

	Медленная элиминация из влагалища	**Быстрая элиминация из влагалища**
Сильные продуценты перекиси водорода	**L. crispatus**	**L. jensenii**
Слабые продуценты перекиси водорода	**L. iners**	**L. gasseri**

Варианты вагинальной микробиоты с учетом доминирующего типа лактобацилл (*по данным Jacques Ravel PNAS | March 15, 2011 | vol. 108 | suppl. 1, 4680–4687*)

- **Вариант I** – доминирование *Lactobacillus crispatus*
- **Вариант II** – доминирование *Lactobacillus gasseri*
- **Вариант III** – доминирование *Lactobacillus iners*
- **Вариант IV** – доминирование *Lactobacillus jensenii/vaginalis*
- **Вариант V** – доминирование анаэробов (дисбиотический вариант)

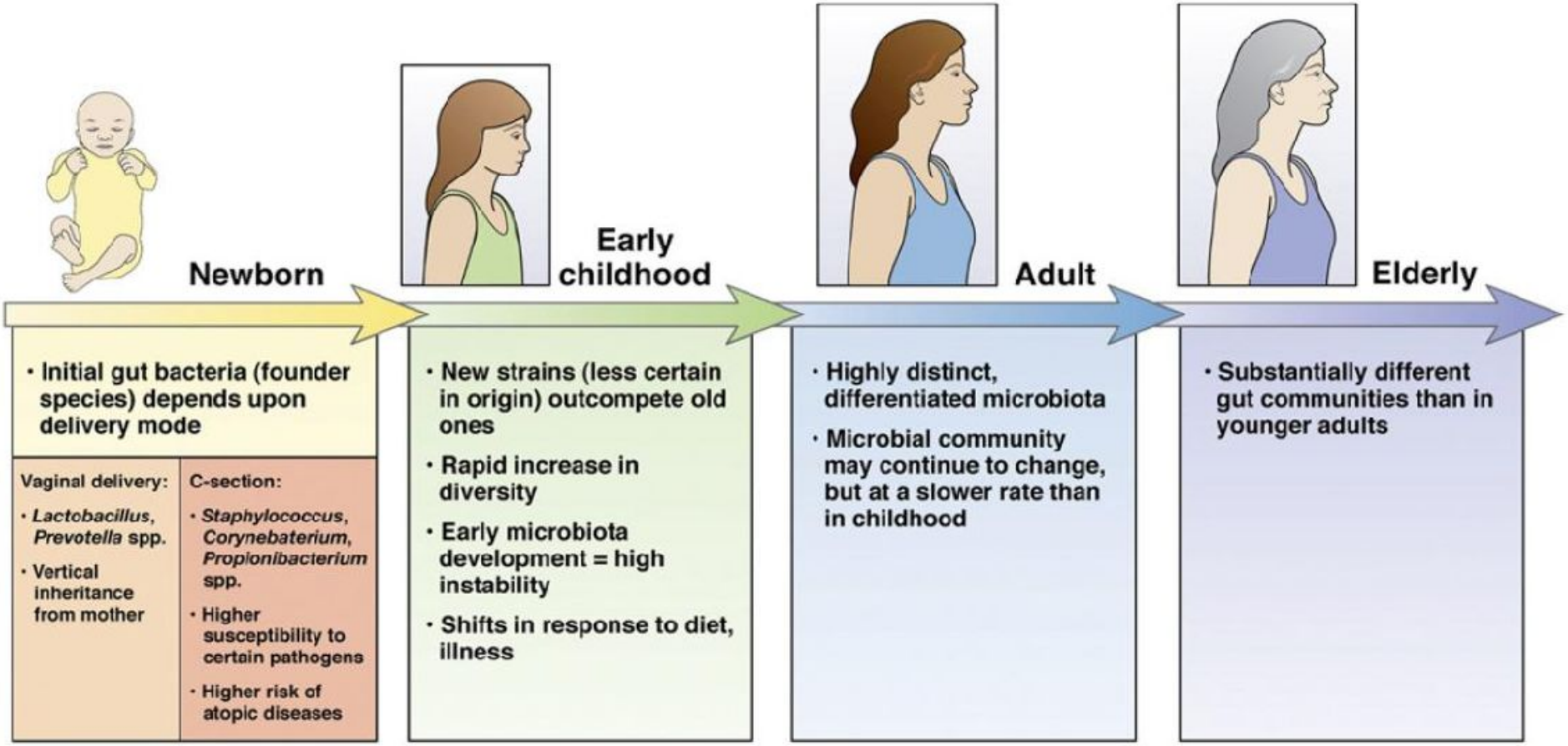
Микробиота влагалища клинически здоровых женщин репродуктивного возраста в зависимости от принадлежности к антропологической группе



Факторы, определяющие микробиом человека

- Гестационный срок при рождении
- Способ родоразрешения
- Тип вскармливания
- Антибактериальная терапия
- Диета

Возрастные изменения микробиома



doi:10.1053/j.gastro.2011.02.011

- Генетика
- Окружающая среда
- Диета
- Образ жизни
- Гормоны
- Прием антибиотиков и пробиотиков
- Индустриализация

Нос	•Продукция слизи •Антимикробные вещества
Рот	•Участие в пищеварении •Удаление патогенов
Легкие	•Регулирует образование слизи •Удаление патогенов
Желудок	•Предотвращает проникновение патогенов
Кишечник	•Расщепление сложных углеводов •Выработка витаминов •Защита от патогенов
Репродуктивная система	•Продукция молочной кислоты и перекиси водорода
Кожа	•Продукция жирных кислот •Защита от патогенов

Дисбиоз - нарушение качественного и количественного состава микробиоты

- Дисбиоз кишечника
  - Развитие Clostridium difficile-инфекции
  - Включая псевдомембранозный колит
- Дисбиоз влагалища

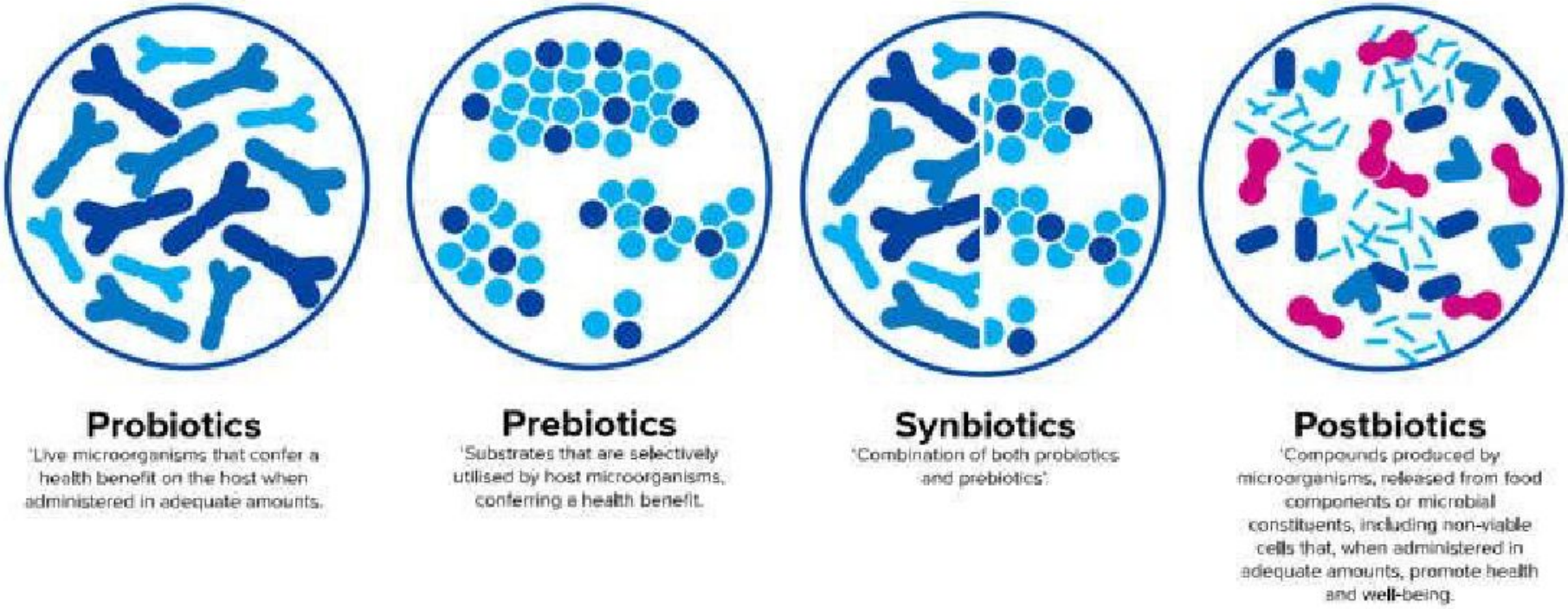
Основные причины дисбиоза

- Изменения диеты (дисбиоз кишечной микробиоты)
- Антимикробные препараты
- Сниженный уровень эстрогенов (дисбиоз вагинальной микробиоты)
- Инфекции желудочно-кишечного и репродуктивного трактов

Коррекция дисбиозов

- Коррекция диеты с целью изменения кишечной микробиоты
- Лечение кишечных или вагинальныхинфекций
- Применение антибиотиков, активных в отношении «нежелательных» микроорганизмов
- Пребиотики, пробиотики, синбиотики, постбиотики (метабиотики)
- Лечение псевдомембранозного колита
  - Пероральное применение метронидазола или ванкомицина (антибиотики, активные против C.difficile)
  - Трансплантация фекальной микробиоты

Пребиотики, пробиотики, синбиотики, постбиотики (метабиотики) – препараты, используемые для коррекции микробиоты



doi:10.3390/nu12071952

Пробиотики

- Это живые микроорганизмы, которые при введение в организм человека в адекватном количестве оказывают положительный эффект на состояние здоровья

Основные группы микроорганизмов, которые используют в качестве пробиотиков

- Лактобактерии / Lactobacillus spp.
- Бифидобактерии / Bifidobacterium spp.
- Стрептококки / Streptococcus spp.
- Бациллы / Bacillus spp.
- Сахаромицеты / Saccharomyces spp.
- Пропионибактерии /Propionibacterum spp.
- Педиококки / Pediococcus spp.

Требования к пробиотическим препаратам

- Количество – не менее миллиарда КОЕ (10^9) в 1 мл.
- Фено- и генотипически классифицируемы.
- Входят в состав нормальной микробиоты.
- Безопасны – не обладают патогенностью.
- Способны к адгезии к эпителиоцитам.
- Способны к колонизации эпителия.
- Обладают кислотоустойчивостью или заключены в кислотоустойчивую капсулу.

Пробиотики, содержащие лактобактерии

- ***L.rhamnosus* GG доказанный эффект**
  - Острая диарея у детей и взрослых (в составе комплексной терапии)
  - Комплексное лечение ротавирусной и норавирусной инфекций
  - Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД)
  - Синдром раздраженного кишечника
  - Комплексная терапия инфекции, вызванная H.pylori
  - Профилактика диареи путешественника
  - Обладает иммуногенным эффектом

Пробиотики, содержащие лактобактерии

- ***L.reuteri*** доказанный эффект
  - ААД
  - Инфекция, вызванная H.pylori
  - Функциональный запор
  - Синдром повышенной кишечной проницаемости (leaky gut)
  - Функциональные абдоминальные боли у детей
  - Обладает иммуногенным эффектом

Пробиотики, содержащие лактобактерии

- ***L.plantarum* доказанный эффект**
  - Синдром раздраженного кишечника
  - Воспалительные заболевания кишечника
  - ААД, в том числе при наличии C.difficile
  - Повышает усвоение железа из пищи
  - Обладает иммуногенным эффектом

Пробиотики, содержащие бифидобактерии

- ***Bifidobacterim lactis доказанный эффект***
  - Восстановление микробиоты кишечника после антибиотикотерапии
  - Диарея у детей
  - Иммуногенный эффект
  - Метеоризм
  - Дискомфорт после колоноскопии
  - Атопический дерматит

Пробиотики, содержащие бифидобактерии

- ***Bifidobacterim infantis доказанный эффект***
  - Синдром раздраженного кишечника
  - Воспалительные заболевания кишечника
  - Псориаз
  - Синдром хронической усталости
  - Расстройства поведения и настроения
  - Улучшает пищеварение

Пробиотики, содержание сахаромицеты

Saccharomyces boulardii (Энтерол)

- Не заселяют кишечник – транзиторный пробиотик
- Устойчивы к антибиотикам и антимикотикам
- Клеточная стенка содержит маннитол – «ловушка» для патогенных энтеробактерий (сальмонелл и энтеропатогенных E.coli)
- Улучшают всасывание питательных веществ

Пробиотики, содержание сахаромицеты

Saccharomyces boulardii (Энтерол)

- Диарея бактериального происхождения (*K.pneumoniae, P.aeroginosae, S.aureus, Shigella, Iersinia*)
- Лечение канидозных поражений кишечника (конкурируют с грибами рода *Candida*)
- ААД и инфекция, ассоциированная с *C.difficile*
- Воспалительные заболевания кишечника
- Инфекции, вызванные *H.pylori*
- Поражения кишечника при ВИЧ-инфекции
- Паразитарные заболевания кишечника (*Lamblia*)

Пробиотики, содержащие бациллы *Bacillus subtilis*

- *B.subtilis* широко распространена в природе и постоянно попадает в ЖКТ тракт человека.
- Обладает выраженным антагонистическим действием в отношении бактерий и грибов:
  - Закисляет среду
  - Продуцирует антимикробные вещества
  - Конкурентно вытесняют патогенные микробы
  - Вырабатывают аминокислоты и витамины
  - Иммуномодулирующий эффект
- Хорошо выживают в неблагоприятных условиях

Показания к применению пробиотиков, содержащих бациллы *Bacillus subtilis*

- Острая и хроническая диарея различной этиологии
- ААД
- Дисбиоз кишечника
- Профилактика нарушений микробиоты кишечника на фоне химиотерапии

Молочнокислые стрептококки как пробиотики

Lactococcus lactis, Streptococcus thermophilus

- Входят в состав молочно-кисыых заквасок для приготовления йогуртов и сыров
- Продуцируют бактерицины
- Продуцируют фермент β-галактозидазу (лактазу)
- Эффективны при воспалительных заболеваниях кишечника, ААД, вирусных инфекциях

Пребиотики

- Невсасывающиеся вещества, которые оказывают положительный физиологический эффект на хозяина, селективно стимулируя необходимый рост или активность кишечной микробиоты.
- Не расщепляются пищеварительными ферментами в верхних отделах кишечника.
- Являются необходимым субстратом для бактерий толстого кишечника
- Сложные углеводы, пищевые волокна.

Растворимые пребиотики

Пектин, гумми, камедь, инулин, галактоолиго- и фруктозоолигосахариды:

- содержатся в овсе, яблоках, ячмене, клюкве, свекле, подорожнике, черной смородине, белокочанной капусте, семенах льна;
- могут перевариваться и ферментироваться в кишечнике;
- замедляют пищеварение, что обеспечивает максимальное всасывание минералов стенками кишечника;
- Усиливает моторику кишечника.

Нерастворимые пребиотики

Целлюлоза, лигнины и гемицеллюлоза:

- Содержатся в отрубях, цельных зернах, орехах, цикории, бобовых, репчатом луке.
- проходят через ЖКТ, практически не видоизменяясь, так как в организме человека отсутствуют ферменты, которые способны их расщепить до легкоусвояемых моносахаридов.

Эффекты нерастворимых пребиотиков

- Регулируют стул;
- способствовуют прохождению пищи и отходов через толстую кишку;
- обеспечивают энергией микрофлору кишечника;
- модулируют уровень сахара в крови;
- сохраняют в организме воду, необходимую для нормального течения пищеварительных процессов;
- способствовании систематической очистке и дезоксидации организма человека.

Нормы потребления пребиотиков

- Не менее 30 г в сутки
- Соотношение растворимых к нерастворимым пребиотикам:
  - 60% растворимых
  - 40% нерастворимых

Постбиотики или метабиотики

- Продукты метаболизма бактерий
- Не содержат живых бактерий
- Исключено развитие воспалительных заболеваний, вызванных пробиотическими штаммами (при иммунодефиците)
- Оказывают немедленный оздоравливающий эффект на микроэкологию кишечника

Симбиотики

- Комплексные препараты, содержащие в своем составе пребиотики, пробиотики и метабиотики:
- Создают благоприятные условия для нормофлоры
- Обеспечивают питательными субстратами
- Вводят необходимые группы бактерий