

© Коллектив авторов, 2009

Е.М. Булатова¹, Н.М. Богданова¹, Е.А. Лобанова², Т.В. Габруская¹

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

¹ ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Росздрава» (ректор Леванович В.В.), Санкт-Петербург, РФ;

² Betalabs LLC, Fairfax, VA, USA

Человеческий организм является не только сложнейшим комплексом органов и систем, функционирующих в строгом взаимодействии, но и одновременно служитместилищем более 500

различных видов микроорганизмов, сопровождающих человека от рождения до смерти. Количество микробных сообществ в организме в сотни раз превышает количество клеток тканей хозяина и

составляет примерно 5–8% от массы его тела [1]. При этом возникшее в процессе эволюции совместное существование человека и микроорганизмов в физиологических условиях не причиняет человеку каких-либо видимых неудобств. Эти постоянно обнаруживаемые у здоровых людей микроорганизмы относят к нормальной микрофлоре (микробиота, аутофлора), которая поддерживает биохимическое, метаболическое и иммунное равновесие макроорганизма, необходимое для сохранения его здоровья.

Наиболее представительной и значимой для человека является микрофлора желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Видовой состав и количественные параметры микрофлоры варьируют в различных отделах ЖКТ от 10^2 до 10^{13} клеток на 1 мл содержимого. Максимальное количество бактерий обнаруживается в слепой и поперечно-ободочной кишке. Основными факторами, ограничивающими размножение бактерий в верхних отделах кишечной трубки, являются быстрое продвижение пищевых масс, кислая среда и воздействие протеолитических ферментов. В толстой кишке условия среды диаметрально противоположны, поэтому в этом отделе кишечника количество бактерий достигает 10^{13} КОЕ/мл содержимого [2]. Видовое соотношение различных компонентов нормальной микрофлоры кишечника варьирует не только в зависимости от анатомического участка кишечника, но и изменяется с возрастом человека. Так, если у новорожденных преобладают бифидобактерии (ББ) вида *bifidum* и лактофлора, то с возрастом процентное содержание молочно-кислых бактерий падает, а среди ББ преимущественно обнаруживаются ББ видов *longum*, *breve*, *adolescentis* [3]. Вид вскармливания младенцев также влияет на видовой состав аутофлоры кишки. У детей на исключительно грудном вскармливании преобладают ББ и лактобактерии (ЛБ), в то время как у детей на искусственном — флора гетерогенна и представлена в значительной мере аэробами и условно-патогенными анаэробами [4].

Всю микрофлору толстой кишки условно подразделяют на облигатную (постоянную), факультативную (непостоянную) и транзиторную (случайную).

Кишечная микрофлора состоит из двух взаимосвязанных популяций: полостной — 10–15%, которая очень изменчива, зависит от характера питания, внутренней среды, экологии и не отражает состояние кишки, и пристеночной (мукозной) — 85–90%, наиболее точно отражающей состояние кишки и всего организма в целом.

По типу потребляемого субстрата кишечную микрофлору делят на протеолитическую (бактероиды, протей, клостридии, эшерихии) и сахаролитическую (ББ, ЛБ, фекальные стрептококки). Протеолитическая флора метаболизирует белки. Образующиеся при бактериальном гидролизе

конечные продукты распада белков и аминокислот — индол, скатол, фенол активизируют кишечную перистальтику и стимулируют нормальное продвижение по кишечнику каловых масс. Сахаролитическая флора поглощает углеводы, преимущественно пищевые волокна, в результате чего образуются короткоцепочечные жирные кислоты — КЦЖК (уксусная, пропионовая, масляная, молочная) — маркеры относительного благополучия в кишке. Это благополучие обеспечивается в основном стабильностью кишечной микрофлоры за счет поддержания оптимальных значений pH в просвете толстой кишки; нормализации гемодинамики; блокировки рецепторов эпителиоцитов; регуляции моторики ЖКТ (стимуляция перистальтики тонкой и толстой кишки, опорожнения желудка, сокращение времени транзита пищи).

Нормализация моторики кишки осуществляется в результате стимуляции короткоцепочечными жирными кислотами (КЦЖК) в проксимальном отделе толстой кишки рецепторов L-клеток, вырабатывающих регуляторный пептид PYY, который замедляет моторику толстой и тонкой кишки [5]. В дистальных отделах толстой кишки эффект КЦЖК противоположный. Они стимулируют рецепторы Ecl-клеток, вырабатывающих гистамин, который действует на 5-HT-4 рецепторы афферентных волокон блуждающего нерва, инициирующих рефлекторное ускорение пассажа кишечного содержимого [6].

КЦЖК препятствуют размножению гнилостных и патогенных микробов, регулируют апоптоз и обладают антиканцерогенным эффектом, снижая пролиферацию клеток и повышая их дифференцировку [7–12].

КЦЖК вносят значимый вклад в обеспечение макроорганизма энергией, покрывая на 5–10% его энергетические затраты [13].

В проксимальном отделе толстой кишки, где идет наиболее интенсивный их синтез, концентрация КЦЖК максимальна и снижается к дистальным отделам. У новорожденного ребенка КЦЖК практически отсутствует, и их количество резко нарастает к 20–30-му дню жизни и далее достигает «взрослых» значений к 2 годам. У детей на грудном вскармливании концентрация бутирата и пропионата невелики, основную часть метаболитов сахаролитической флоры составляют ацетат и лактат, которые содействуют более позднему началу деградации муцина, а также более позднему преобразованию холестерина в копростанол [14]. При искусственном вскармливании доля лактата уменьшается, а бутирата и пропионата — увеличивается, что объясняется изменением состава микрофлоры и имеет отрицательные последствия для состояния кишечника в плане пищеварения и трофики собственно кишки [15].

Систематизируя функции кишечной микробиоты, следует выделить такие основные, как за-

щитная, пищеварительная, метаболическая и иммуномодулирующая.

Защитная функция кишечной микробиоты, прежде всего, проявляется в формировании колонизационной резистентности по отношению к потенциально болезнетворным микроорганизмам за счет образования бактериостатических низкомолекулярных метаболитов (КЦЖК, оксид азота, глутамат, гистамин, серотонин, мурамил дипептид и др.), деградации бактериальных токсинов, деконъюгации желчных кислот, продукции широкого спектра антимикробных веществ семейства бактерицинов [2, 7–9, 16–19].

Известно, что кишечная палочка, продуцируя колицин, микроцин, оказывает бактерицидное действие на ряд патогенных возбудителей, таких как шигеллы, сальмонеллы, холерный вибрион, бациллы сибирской язвы и др. ЛБ способны проявлять ингибиторный эффект в отношении бацилл, клостридий, стрептококков, энтеробактерий, псевдомонад, листерий, кандид, образуя лактоцины, лактобревины, лактострепцины, низин, диплоцины и гельветицины. ББ активно подавляют размножение гнилостных и гноеродных бактерий, продуцируя бифидин и бифилонг.

Одним из механизмов, регулирующих микробиоценоз, является блокада клеточных рецепторов — мест прикрепления патогенных микроорганизмов, а также достаточно жесткая конкуренция с условно-патогенными микроорганизмами за питательные субстраты [20, 21].

В недавно опубликованных исследованиях показано, что низкомолекулярные метаболиты, такие как пропионовая кислота и пропионат, блокируя своими адгезинами рецепторы эпителиоцитов, предотвращают адгезию потенциально патогенных бактерий к эпителию. Данный эффект имеет важнейшее физиологическое значение для жизнедеятельности растущего детского организма, особенно в период транзитной иммунологической и ферментативной незрелости. Одновременно с этим, нормальная аутофлора, вызывая стимулирующее антигенное раздражение слизистых оболочек кишечника, потенцирует созревание механизмов общего и локального иммунитета [17].

Пищеварительная функция включает в себя синтез микроорганизмами ферментов дисахаридаз, полисахаридаз и гликозидаз, расщепляющих некрахмальные полисахариды и пищевые волокна на мономеры, которые подвергаются ферментации; липаз, завершающих гидролиз жиров. Ключевую роль в процессах деполимеризации таких субстратов играют бактерии, принадлежащие к семействам *Bacteroides* и *Bifidobacterium*. Деконъюгация желчных кислот микроорганизмами определяет гипохолестеринемический эффект микробиоты [22]. Дефицит ББ и активные гнилостные процессы в толстой кишке способствуют накоплению в организме холестерина. ББ и

в меньшей степени ацидофильные палочки выделяют ферменты деконъюгазы, которые переводят соли желчных кислот в труднорастворимые формы, акцептирующие в толстой кишке холестерин, который экскретируется с калом. При дефиците ББ и ЛБ холестерин из толстой кишки всасывается в кровь, что сопровождается гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией, вследствие чего формируется гиперхолестерез желчи и стеатоз печени [22].

Метаболическая функция нормальной микрофлоры состоит в синтезе эссенциальных нутриентов: витаминов группы В (тиамин, рибофлавин, пиридоксин, цианкобаламин, фолиевой, пантотеновой, никотиновой кислот), биотина, витамина К, таких важных для организма аминокислот, как аргинин и глутамин; в метаболизации наркотиков, гормонов и канцерогенных веществ, включая дигоксин сульфасалазины и эстрогены. Детоксицирующая способность индигенной микрофлоры кишечника вполне сопоставима с детоксицирующей функцией печени. Естественная аутофлора кишечника тормозит процессы декарбоксилирования пищевого гистидина, уменьшая тем самым синтез гистамина, а следовательно, снижает риск пищевой аллергии у детей [9, 10, 22–24].

В исследованиях, проведенных под руководством профессора Шендерова Б.А., показано, что микробиота пищеварительного тракта участвует в обмене микроэлементов (Na, K, Ca, Mg, Zn, Fe, Cu, Mn, P, Cl и др.). Такие микроорганизмы, как *Enterobacter aerogenes*, *Proteus vulgaris et mirabilis*, *Citrobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, могут аккумулировать на своей поверхности большое количество ионов кальция вплоть до образования кристаллов. Также было отмечено, что в отсутствие эндогенного биотина ингибирует синтез коллагена в костях, что может проявляться возникновением врожденных аномалий скелета [10].

Иммуномодулирующая функция осуществляется как по отношению к неспецифическим факторам защиты, так и собственно адаптивному иммунному ответу. За счет микробиоты происходит запуск и последующая активация синтеза неспецифических факторов защиты как гуморальных (лизозим, пропердин, комплемент), так и клеточных (фагоцитоз). Воздействие на иммунитет включает в себя стимуляцию созревания лимфоидного аппарата кишечника, активацию синтеза sIgA и стимуляцию продукции цитокинов и интерферонов колоноцитами [25].

Роль микрофлоры в становлении иммунного ответа в онтогенезе

Иммунная система кишечника состоит из двух функционально дополняющих друг друга систем: врожденной и приобретенной (адаптивной), где

локализовано около 80% иммунокомпетентных клеток, а каждый метр кишечника содержит 10^{10} активных лимфоцитов.

Врожденные механизмы иммунной защиты включают структурные компоненты (слой слизи, клеточные мембраны, базальную мембрану), желудочный сок, пищеварительные ферменты, перистальтику, кишечную микрофлору, иммунокомпетентные клетки (гранулоциты, макрофаги, клетки-киллеры, антиген-презентирующие клетки — APC). Для работы врожденного иммунитета не требуется никаких пусковых механизмов. Формирование адаптивного иммунитета у ребенка стартует в период ранней микробной колонизации кишечника, существенная роль в этом процессе принадлежит именно нормальной микрофлоре.

С биологических позиций чрезвычайно важным моментом для сохранения видовой целостности макроорганизма служит колонизация сразу после рождения тем набором штаммов микроорганизмов, которые являются присущими ареалу его обитания в физиологических условиях. Выкладывание только что родившегося младенца на тело матери и прикладывание к груди в первые минуты жизни способствуют заселению различных ниш (кожа, слизистые оболочки) его организма материнской микрофлорой. Получение первых капель молозива, а вместе с ними всего спектра неспецифических и специфических факторов защиты содействует быстрому заселению «условно» стерильного кишечника новорожденного и физиологическому течению сложнейших процессов постнатальной адаптации ребенка к условиям внеутробной жизни. Массивная микробная колонизация в первые часы и дни жизни ребенка стимулирует лимфоидную ткань ЖКТ, что приводит к увеличению количества интраэпителиальных лимфоцитов, иммуноглобулин-продуцирующих клеток, в значительной степени повышается концентрация сывороточных Ig.

Великий отечественный физиолог А.М. Уголев писал, что «...млекопитающие, рожденные до срока, первоначально не обладающие иммунной защитой, наряду с недостатками имеют и определенные преимущества, к которым относится формирование определенного симбиоза бактерий и простейших с макроорганизмом. Вскоре после рождения иммунологические «ворота» закрываются, и сообщество, сформированное в начале жизни, приобретает барьер, включающий иммунные и другие механизмы защиты» [26].

Вместе со структурными компонентами слизистой оболочки лимфоидная ткань образует кишечный барьер, который защищает организм от вторжения патогенных микроорганизмов и других потенциально опасных чужеродных веществ, которыми являются, например, пищевые аллергены.

В ряде работ показано, что для адекватного формирования адаптивного иммунного ответа не-

обходимо воздействие не столько антигенов пищи, сколько антигенов нормофлоры [18, 19, 22, 27–33].

Становление приобретенного иммунитета изучено на гнотобиологических (рожденных и выращенных в стерильных условиях) животных. Стерильные мыши демонстрировали лейкопению, гипоплазию лимфоидной ткани, низкий уровень естественных антител, низкую активность макрофагов и нейтрофилов, дефектное производство колониестимулирующих факторов, низкий уровень синтеза интерферонов, слабые и отсроченные ответы гиперчувствительности немедленного типа. Эти животные оказались более восприимчивыми к инфекциям с внутриклеточным паразитированием (*Listeria*, *Mycobacteria* и др.), но не более восприимчивы к вирусной инфекции. У безмикробных мышей имеет место нарушение ангиогенеза, проявляющееся недоразвитием капилляров ворсинок кишечника. Однако в опытах на животных нарушение ангиогенеза возможно было предотвратить введением даже одного вида комменсальных микроорганизмов [34].

Реализация иммуномодулирующего эффекта кишечной микрофлоры обусловлена влиянием на дифференцировку T-супрессоров в пейеровых бляшках. Процесс дифференцировки, определяющий в дальнейшем характер иммунного ответа, зависит не только от антигенпрезентирующей системы, но и от количества, структуры антигена, времени его экспозиции, микроокружения.

Индигенные бактерии кишки пересекают фолликул-ассоциированный эпителий (FAE) через M-клетки. В пейеровых бляшках они активизируют В-клетки, которые входят в герментативные центры, где подвергаются созреванию и включаются в процесс синтеза IgA. Предположительно локальная флора также активизирует T-клетки в T-зонах пейеровых бляшек. Активизированные T- и В-клетки покидают пейеровы бляшки и несут информацию в кишку с помощью генно-молекулярного механизма, опосредованного интегрином $\alpha 4\beta 7$, что позволяет им вернуться назад через системный кровоток в собственную пластинку (*lamina propria*) слизистой оболочки кишки. Данный механизм получил название хомминг-эффекта (рециркуляция) [35, 36]. Существует два пути рециркуляции лимфоцитов — «периферический» и кишечный [37]. Кишечный путь охватывает лимфоидные образования кишечника и дренирующие их лимфатические узлы.

Показано, что T-клетки собственной пластинки слизистой оболочки кишки интактны к антигенам индигенной флоры, также как и sIgA не активен в отношении нормальной кишечной флоры. Однако T-клетки пейеровых бляшек и собственная пластинка содержат значительное количество интерферона γ (IFN γ). Есть основание считать, что в основе формирования механизмов толерантности к пищевым антигенам и антигенам индигенной флоры лежит активация антиген-представляю-

щих клеток (APC). Данная активация происходит опосредованно через взаимодействие с toll-like рецепторами (TLRs), принадлежащими к системе врожденного иммунитета, которые распознают антигены индигенной флоры и пищи [35, 36].

Продукты нормальной флоры (липополисахариды, пептидогликаны, бактериальная ДНК) могут активизировать APC через TLRs с тем, чтобы вызвать производство ряда интерлейкинов (IL). Индигенная флора через IL и другие промоторы генов влияет на экспрессию генов в APC, что является необходимым условием ответов Т-клеток на антигенную стимуляцию. В свою очередь, пептиды пищи, органические кислоты, продукты метаболизма индигенной флоры и лиганды индуцируют сигналы для взаимосвязи с TLRs [25].

По мере того как Т-клетки пейеровых бляшек «признают» пептиды пищи и антигены индигенной флоры, IL12 начинает «вести» Т-клетки по пути Th1, определяющему противоинфекционный иммунный ответ. Клеточным эффектором пути Th1 служит IFN γ , который, в свою очередь, блокирует продукцию цитокинов субпопуляции Th2, ответственной за развитие атопического процесса. Субпопуляция Th3, индуцируемая индигенной флорой и пробиотиками (такие эффекты доказаны лишь в отношении нескольких видов микроорганизмов, прежде всего для *Lactobacillus rhamnosus*), синтезирует трансформирующий фактор роста (TGF β), препятствующий развитию атопии, и противовоспалительный IL10, который переключает дифференцировку с Th2 на Th1 иммунный ответ [38].

Таким образом, индигенная флора взаимодействует с TLRs, осуществляя связь врожденного и приобретенного видов иммунного ответов. Бактерии нормальной флоры «распознаются» TLRs при физиологических, установившихся условиях. Это взаимодействие играет ключевую роль в обеспечении гомеостаза кишечного эпителия. Разрушение сигналов от TLRs, или удаление лигандов TLRs, которыми являются дериваты интестинальной микрофлоры, делает слизистую оболочку кишечника неспособной противостоять агрессивным воспалительным и инфекционным факторам [39].

Таким образом, антигены индигенной флоры не просто игнорируются иммунной системой макроорганизма, но являются триггерами активации иммуносупрессорных процессов, предотвращая возникновение иммунопатологических реакций. ББ оказывают выраженное иммуностимулирующее действие на систему местного иммунитета кишечника, некоторые виды (*B. breve*) проявляют адьювантную активность (усиливают продукцию антиген-специфичных IgA). На фоне снижения количества ББ повышается проницаемость эпителиального барьера кишечника для макромолекул пищи и возникает дефицит sIgA, что может приводить к развитию атопических и инфекционных заболеваний.

Колонизация кишечника индигенными микроорганизмами определяет уравновешенный ответ клеток хелперов (Th1=Th2=Th3/Tr1) и предотвращает их нестабильность [40, 41]. Развитие нестабильности по пути Th2 способствует развитию болезни атопии, в то время как нестабильность Th1 лежит в основе развития воспалительных заболеваний кишечника — болезни Крона и хеликобактер-индуцированного гастрита [42].

В настоящее время активно исследуется сложнейшие молекулярно-генетические механизмы защиты организма от агрессивных средовых факторов. Основной принцип действия защитных механизмов, контролирующих колонизацию ЖКТ, состоит в способности отличать непатогенные элементы (бактерии-комменсалы, пищу) от энтеропатогенов. В норме существует регуляция и избирательность механизмов защиты, которые в конечном итоге определяют иммунологическую толерантность относительно индигенной микрофлоры или иммунный ответ на патогены. Изучена прокариотическая регуляция эпителиального ответа ингибции I карпа B-alpha ubiquitination. Одним из механизмов эффектов полезной микрофлоры, обеспечивающих защиту ЖКТ, является их способность предотвращать ubiquitination молекулы I-kB. Молекулы I-kB связываются в цитоплазме с нуклеарным фактором транскрипции NF-kB, являющимся компонентом эволюционно наиболее древнего регуляторного сигнал-трансдуктивного пути, стимулирующим производство медиаторов воспаления в кишке (при наличии условий для транслокации к ядру и связывания с ДНК). Ubiquitination приводит к деградации молекулы I-kB, что разрешает транслокацию ядра и последующую активность фактора I-kB [43]. То есть непатогенная микрофлора приводит к подавлению активности NF-kB и супрессии синтеза провоспалительных цитокинов.

Одним из путей формирования оральной толерантности является регуляция взаимодействия между «обученными» CD4(+) Т-клетками, дендритными клетками и микроэкологией кишечной среды [41].

Взаимодействие лигандов с TLRs усиливается модулятором иммунного ответа растворимым рецептором CD14 (sCD14) — паттерном молекулярного рецептора распознавания, не найденным на поверхности слизистой оболочки кишки, однако в значительном количестве присутствующим в грудном молоке [44].

Утрата оральной толерантности к комменсалам нормальной микрофлоры может привести к аллергии, развитию аутоиммунных расстройств и воспалительных заболеваний кишечника. В связи с этим использование в качестве пробиотиков непатогенной индигенной микрофлоры оказывается доказательно эффективным в лечении больных с воспалительным процессом кишечника: эти виды

бактерий потенциально способны отменить NF-κB-активацию и подавить воспалительный ответ макроорганизма.

Выявлена сильная отрицательная коррелятивная связь уровня ББ и концентрации sIgA в фекалиях человека, что дает основание рассматривать определение концентрации sIgA в фекалиях в качестве дополнительного метода диагностики нарушений со стороны кишечной микрофлоры [45].

В ходе исследования Н.С. Гилл и др. на 30 здоровых пожилых добровольцах было выявлено, что в результате назначения пробиотика (ББ) в течение 3 недель увеличивалось количество Т-лимфоцитов, Т-хелперов, активированных Т-лимфоцитов (CD25+) и NK-лимфоцитов в периферической кро-

ви. Также увеличивалась фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов крови. Наиболее заметные изменения наблюдались у лиц с исходно сниженными показателями [46].

Таким образом, индигенная флора кишечника играет важную роль в формировании иммунного ответа. Пробиотический эффект нормальной кишечной микрофлоры служит основой профилактики аллергической и атопической патологии, воспалительных заболеваний кишечника, аутоиммунных нарушений. Положительное влияние симбионтной микрофлоры явилось отправной точкой для развития нового направления в индустрии детского питания — создание продуктов «функционального» питания, в частности, продуктов, обладающих пробиотическим действием.

ЛИТЕРАТУРА

- Xu J, Gordon JI. Honor thy symbionts. PNAS USA. 2003; 100: 10452–10459.
- Stark PL, Lee Capital A, Cyrillic. The microbial ecology of the large bowel of breastfed and formulafed infants during the first year of life. J. Med. Microbiol. 1982; 15 (2): 189–203.
- Ткаченко Е.И., Суворов А.Н. Дисбактериоз кишечника. Рук-во по диагностике и лечению. СПб: ООО «Издательство «СпецЛит», 2007.
- Walker WA. Role of nutrients and bacterial colonization in development of intestinal host defense. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2000; 30 (2): 2–7.
- Cherbut C, Ferrier L, Roze C et al. Short-chain fatty acids modify colonic motility through nerves and polypeptide YY release in the rat. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. 1998; 275 (6): 1415–1422.
- Fukumoto S, Tatewaki M, Yamada T et al. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2003; 284 (Iss5): 1269–1276.
- Ардатская М.Д., Дубинин А.В., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения. Тер. архив. 2001; 2: 67–72.
- Ардатская М.Д. Метаболические эффекты пищевых волокон. Изд. Акад. школа им. А.М. Уголева «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения». 2001: 91–102.
- Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Бабин В.Н. и др. Дисбактериоз кишечника. Рос. мед. журнал. 1999; 3:40–45.
- Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Том 1. Микрофлора человека и животных и ее функции. М.: ГРАНТЬ, 1998.
- Железная Л.А. Структура и функция гликопротеинов слизи (муцинов). Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1998; VIII(1): 30–37.
- Тамм А.О., Вия М.П., Микельсаар М.Э. и др. Метаболизм кишечной микрофлоры в диагностике дисбиоза кишечника. Антибиотики и мед. биотехнология. 1987; 32 (3): 191–195.
- Бельмер С.В. Метаболические эффекты пребиотиков: взгляд педиатра. Вопр. детской диетологии. 2005; 3 (2): 33–35.
- Orrhagt K, Nord CE. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants. Acta Paediatr. Suppl. 1999; 88 (430): 47–57.
- Бельмер С.В. Применение пребиотиков для профилактики и лечения нарушений микрофлоры у детей: уч.-метод. пособие. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗиСР РФ, 2005.
- Bourlioux P, Koletzko B, Guarner F, Braesco V. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium «The Intelligent Intestine» held in Paris, June 14, 2002. Am. J. Clin. Nutr. 2003; 78: 675–683.
- Fons M, Gomez A, Karjalainen T. Mechanisms of colonization and colonization resistance of the digestive tract. Microbial. Ecol. Health Dis. 2000; 2: 240–246.
- Бондаренко В.М., Боев Б.В., Лыкова Е.А. и др. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта. Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999; 1: 66–70.
- Копанев Ю.А., Соколов А.Л. Дисбактериоз кишечника: микробиологические, иммунологические и клинические аспекты микробиологических нарушений у детей. М.: МНИИ педиатрии и детской хирургии. 2002.
- Карпунина Т.И., Горовиц Э.С., Чиненкова А.Н. и др. Повышение эффективности терапевтического действия пробиотиков. Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1998; 2: 104–107.
- Коршунов В.М., Ефимов Б.А., Пикина А.П. Характеристика биологических препаратов и пищевых добавок для функционального питания и коррекции микрофлоры кишечника. Микробиология. 2000; 3: 86–91.
- Yaeshima T. Benefits of *bifidobacteria* to human health. Bulletin of the IDF. 1996; 313:36–42.
- Костоломова Г.А. Клинико-иммунологический анализ дисбиотических состояний у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Тюмень, 2001.
- Salminen S, Isolauri E, Onela T. Gut flora in normal and disordered states. Chemotherapy. 1995; 41 (1): 5–15.
- Edwards CA, Parret AM. Intestinal flora during the first months of life: new perspectives. Br. J. Nutr. 2002; 88(1):11–18.
- Уголев А.М. Теория адекватного питания и трофология. СПб: Наука, 1991.
- Самсыгина Г.А., Савельева Г.М., Коноплянников А.Г. и др. Характеристика иммунного ответа плода в перинатальном периоде жизни в норме и патологии. Матер. конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2002.
- Хавкин А.И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет. РМЖ. Детская гастроэнтерология и нутрициология. 2003; 11 (3): 122–125.
- Van der Waaij D. Evidence of immunoregulation of composition of intestinal microflora and its practical consequences. Eur. J. Clin. Microbiol. 1988; 7 (1): 101–106.
- Григорьев П.Я., Коровина В.И., Жуховицкий В.Г. и др. Изменение родového состава кишечной микрофлоры и степени обсемененности кишечника: бактериологическая характеристика, клиническое значение, вопросы терапии. Практикующий врач. 1999; 16 (3): 14–19.
- Vollard EJ, Clasener H et al. Influence of amoxicillin, erythromycin and roxithromycin on colonization resistance and appearance of secondary colonization in healthy volunteers. J. Antimicrob. Chemotherapy. 1987; (13): 131–138.
- Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериозы кишечника у взрослых. М.: Изд. КМК Scientific Press, 2003.
- Воробьев А.А., Пак С.Г., Савицкая К.И. и др. Дисбактериозы у детей: уч. пособие для врачей и студентов. М.: Изд. КМК Лтд, 1998.

34. *Stappenbeck TS, Hooper TS, Gordon JI.* Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *PNAS USA.* 2002; 99: 15451–15455.

35. *Karen M, Pickard PhD, Bremner AR et al.* Immune responses. Division of Infection, Inflammation and Repair. University of Southampton School of Medicine, 2004.

36. *Kraal G, Mebius E.* High endothelial venules: lymphocyte traffic control and controlled traffic. *Adv. Immunol.* 1996; 65: 347–395.

37. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.* Иммунная система желудочно-кишечного тракта: особенности строения и функционирования. *Иммунология.* 1997; 5: 4–7.

38. *Isolauri E, Arvola T, Sutas Y et al.* Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin. Exp. Allergy.* 2000; 30 (11): 1604–1610.

39. *Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F et al.* Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell.* 2004; 118: 229–241.

40. *Forchielli ML, Walker WA.* The role of gut-associated lymphoid tissues and mucosal defence. *Br. J. Nutr.* 2005; 93 (1): 41–48.

41. *Dobois B, Goubier A, Joubert G, Kaiserlian D.* Oral tolerance and regulation of mucosal immunity. *Cell Mol. Life Sci.* 2005; 62 (12): 1322–1332.

42. *Shi HN, Walker A.* Bacterial colonization and the development of intestinal defences. *Can J Gastroenterol.* 2004; 18 (8): 493–500.

43. *Neish AS, Gewirtz AT, Zeng H et al.* Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of I kappa B-alpha ubiquitination. *Science.* 2000; 289: 1560–1567.

44. *Rinne M, Kalliomaki M, Arvilommi H et al.* Effect of probiotics and breastfeeding on the Bifidobacterium and Lactobacillus/Enterococcus microbiota and humoral immune responses. *J. Pediatr.* 2005; 147:186–195.

45. *Стебенева С.А.* Секреторный иммуноглобулин А — показатель нарушений кишечной микрофлоры: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1999.

46. *Gill HS, Rutherford KJ, Cross MI, Gopal PK.* Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 74 (6): 833–839.

предшествуют развитию атопии. Исследование детей с тяжелым АД показало прямую корреляцию уровня IgE в сыворотке крови с количеством *E. coli* в кале, что подтверждает этиологическую роль нарушения КМБ в развитии атопии [5]. По данным Sogjinda и соавт. [6], в группе младенцев, имеющих в возрасте 1–2 месяцев преобладание бактерий в стуле, в первые 2 года жизни достоверно чаще развивались аллергические заболевания.

Предполагается, что заселение кишечника новорожденного ребенка бактериями является первым стимулом формирования адекватного иммунного ответа и активации специфических и неспецифических защитных механизмов слизистой оболочки кишечника.

Известно, что колонизация кишечника у детей начинается сразу после рождения, причем источником микробиоты ребенка является микрофлора матери и окружающей среды. Широкое использование оперативного родоразрешения может стать одной из причин нарушения микробной колонизации кишечника младенца. Доказательством является серия исследований, сравнивающих характер КМФ у детей, рожденных путем операции кесарева сечения или обычными вагинальными родами. По данным Grunlund и соавт. [7], интенсивность колонизации ББ в первые 6 месяцев жизни была достоверно ниже в группе детей, рожденных кесаревым сечением (рис. 1). Для этих детей также была характерна достоверно более высокая колонизация *Clostridia perfringens* [7]. В работе В. Laubereau и соавт. [8] было доказано, что у детей, рожденных путем операции кесарева сечения, достоверно выше вероятность развития диареи и сенсibilизации к пищевым антигенам по сравнению с детьми, родившимися вагинальными родами. В работах других исследователей была продемонстрирована достоверно более высокая частота всех аллергических проявлений, включая аллергический ринит и астму [9].

Следует отметить, что в современном мире значительно увеличилось число младенцев, родившихся путем операции кесарева сечения. Например, в США количество родоразрешений путем операции кесарева сечения увеличилось более чем на 40% с 1996 г. В странах западной Европы 30%, а в Китае от 30 до 60% родов осуществляется путем операции кесарева сечения [10]. В России в 2003 г. операция кесарева сечения составляла 16% родов, однако этот показатель существенно варьировал в различных регионах с колебаниями от 30 до 10%.

Другой серьезной причиной нарушения состава КМБ и увеличения риска атопии является использование антибиотикотерапии. Экспериментальные работы показали, что использование аминогликозидов в течение одной недели у новорожденных животных приводило к преобладанию Th2-цитокинов, увеличению секреции IL4, снижению продукции интерферонов, повышая таким

образом риск развития атопии [11]. Клинические исследования демонстрируют, что использование антибиотиков широкого спектра действия (амоксциллин) у детей в постнатальном периоде приводит к значительному снижению, вплоть до полного исчезновения ББ и лактобацилл (ЛБ), замещению здоровой КМФ антибиотикорезистентными штаммами, повышению активности тучных клеток, повышению продукции IL4, IgE [12].

Важнейшим фактором, влияющим на состав КМБ младенца, является характер вскармливания. Многочисленные исследования демонстрируют, что грудное молоко (ГМ) способствует росту ББ в кишечнике ребенка. Низкое содержание белка и фосфора в ГМ и высокое содержание лактозы неблагоприятны для роста гнилостных бактерий-протеолитиков, но способствуют росту сахаролитиков — ББ и ЛБ. Относительно высокое содержание в составе белков ГМ α -лактальбумина способствует росту ББ благодаря его бифидогенному действию. Действительно, грудное вскармливание и новые смеси, содержащие сниженный уровень белка, обогащенного α -лактальбумином, снижают рост условно-патогенной флоры и стимулируют рост ББ, аналогичный грудному вскармливанию [13].

Важную роль в обеспечении бифидогенного эффекта ГМ играют олигосахариды (ОС) ГМ. Некоторые ОС ГМ способны связывать в просвете кишечника патогенные бактерии, вирусы и токсины, а также препятствовать их адгезии к слизистой оболочке кишечника [14, 15]. Кроме того, ОС являются субстратом для роста бактерий-сахаролитиков и таким образом стимулируют рост ББ в кишечнике грудного ребенка.

В настоящее время появились данные о том, что ГМ не является стерильным продуктом, а содержит определенное количество комменсальных бактерий организма матери. Ребенок, находящийся на грудном вскармливании, получает в сутки с ГМ порядка 10^4 – 10^6 комменсальных бактерий (в основном ББ и ЛБ), многие из которых обладают способностью ингибировать рост патогенной флоры [16]. Была установлена тождественность штаммов ЛБ, высеянных из ГМ, со штаммами ЛБ, выделенных из кала младенца, вскармливаемого данной женщиной. В продолжение этой работы авторы изучали пробиотическую активность штаммов ЛБ, выделенных ими из ГМ. В результате исследования было продемонстрировано, что ЛБ, выделенные из ГМ, способны сохранять свою жизнеспособность при прохождении через агрессивные среды желудка и 12-перстной кишки. Показана их способность продуцировать молочную кислоту, создавая таким образом кислую среду в кишечнике, препятствующую росту патогенной флоры, а также способность к продукции перекиси водорода, обладающей способностью ингибировать рост многих патогенов, в частности *S. aureus*. ГМ содержит относительно небольшое количество