

© Нетребенко О.К., Корниенко Е.А., 2012

О.К. Нетребенко¹, Е.А. Корниенко²

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И ПРОБИОТИКИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

¹ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России, Москва;

²Санкт-Петербургская государственная педиатрическая академия

Питание беременной женщины является критическим фактором, определяющим процессы нормального развития плода и во многом состояние здоровья потомства. Данные последних лет говорят о роли кишечной микробиоты (КМ) как фактора, определяющего метаболическое и иммунологическое программирование младенца. Действительно, есть доказательства того, что нарушение состава КМ увеличивает риск развития аллергических состояний и ожирения. Характер КМ новорожденного младенца зависит от микрофлоры матери, характера родов, окружающей среды и питания. Нарушения адекватной колонизации кишечника, наблюдаемые при родах кесаревым сечением, являются реальным фактором риска развития ожирения. Ребенок, родившийся при нормальных вагинальных родах, контактирует с материнской вагинальной и кишечной микрофлорой, что инициирует процесс колонизации кишечника новорожденного. Кесарево сечение не позволяет осуществиться этому контакту, и новорожденный колонизируется микрофлорой из окружающей среды. По мнению исследователей, после кесарева сечения нормальная колонизация кишечника может нарушаться на протяжении нескольких месяцев и даже лет. Новые исследования показывают, что избыточный вес и ожирение в период беременности изменяют состав КМ. Поэтому возможности модификации КМ с помощью пробиотиков привлекают внимание исследователей и педиатров.

Ключевые слова: питание беременной, кишечная микробиота, риск развития ожирения и аллергических заболеваний у ребенка, пробиотики, модификация состава кишечной микробиоты.

Diet of pregnant woman is critical factor determining process of normal fetal development and to a large extent health state of offspring. Data of last decade testified to role of intestinal microbiota (IM) as factor determining metabolic and immunological programming of infant. There are some evidences, that disorders of IM composition increase risk of allergic diseases and obesity. IM character in infant depends on maternal microflora, on labor character, on environmental factors and diet. Disorders of adequate intestinal colonization, which take place in cases of cesarean section, are real risk factor of obesity development. Neonate born by normal vaginal labor contacts with maternal vaginal and intestinal microflora, and this contact initiates colonization of his/her intestine. Cesarean section prevents this contact and neonatal intestine is contaminated by environmental microflora. In the judgment of research people, intestinal colonization after cesarean section can be disturbed during a few months or even years. New studies showed that overweight and obesity of pregnant women change IM composition, and so, possibilities of IM correction by probiotics attracts the attention of research people and practitioners-pediatricians.

Key words: diet of pregnant woman, intestinal microbiota, risk of obesity and allergy in infant, probiotics, modification of intestinal microflora.

Питание беременной женщины является критическим фактором, определяющим процессы нормального развития плода и определяю-

щим во многом состояние здоровья потомства. Нарушения питания (недостаточное питание) в период беременности увеличивает риск (програм-

Контактная информация:

Нетребенко Ольга Константиновна – д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии № 1

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России

Адрес: 117997 г. Москва, ул. Островитянова, 1

Тел.: (499) 725-70-00, E-mail: olga.netrebenko@ru.nestle.com

Статья поступила 17.07.12, принята к печати 26.09.12.

мирует) развития целого ряда заболеваний в последующей жизни. К настоящему времени доказано, что задержка внутриутробного развития плода является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, ожирения.

Для развитых стран, где невелико число маловесных детей, большей проблемой становятся избыточное питание в период беременности, гестационный диабет и рождение ребенка с макросомией, что также предрасполагает к развитию ожирения.

Данные последних лет говорят о роли кишечной микробиоты (КМ) как фактора, определяющего метаболическое и иммунологическое программирование младенца. Действительно, есть доказательства того, что нарушение состава КМ увеличивает риск развития аллергических состояний и ожирения. Поэтому возможности модификации КМ с помощью пробиотиков привлекают внимание исследователей и педиатров.

КМ и причины ее нарушения

Установлено, что желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) взрослого человека содержит примерно 10^{12} микроорганизмов в 1 мл содержимого, которые представлены около 1000 видами. В последних работах показано, что это число может быть гораздо больше – по крайней мере, 1800 родов и 15 000–36 000 видов бактерий [1]. Обитатели кишечника могут быть подразделены на 3 семейства: 1) эукариоты, содержащие ядерную мембрану, отделяющую геном от клеточного материала; 2) бактерии; 3) археа, которые относятся к прокариотам, лишенным ДНК-содержащего ядра. Доминирующим семейством являются бактерии (см. таблицу).

Используя технику клонирования, Р.В. Ескбург и соавт. [2] установили, что доминирующи-

ми классами в кишечнике человека являются *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, они составляют более 90% всех бактерий.

Несмотря на ограниченные данные, касающиеся состава КМ, доказано, что становление микробиоценоза происходит преимущественно в первый год жизни ребенка, при этом трансформация во взрослый биоценоз зависит от целого ряда генетических и внешних факторов, прежде всего – диеты и состояния ЖКТ. В дальнейшем КМ взрослого человека отличается индивидуальностью и стабильностью [3]. Эта стабильность, вероятно, является следствием развития иммунологической толерантности к приобретенной в раннем возрасте микрофлоре, позволяющей распознавать ее в дальнейшем как свою, в отличие от микробов, проникающих в ЖКТ в более старшем возрасте, когда микробиоценоз в целом уже установился [4].

Развитие КМ начинается с момента рождения и к настоящему времени появились данные, что нарушения КМ связаны с развитием некоторых заболеваний. Предполагают, что в основе нарушений состава КМ в младенчестве лежат современные принципы стерильного ведения родов, широкая распространенность оперативного родоразрешения, значительная распространенность у матерей урогенитальных инфекций, использование антибиотикотерапии у беременных женщин и новорожденных детей, а также снижение распространенности и продолжительности грудного вскармливания. Характер КМ новорожденного младенца зависит от микрофлоры матери, характера родов, окружающей среды и питания.

К настоящему времени появились убедительные данные о нарушении КМ у детей, рожденных кесаревым сечением (рис. 1). Как видно из рис. 1, оперативное родоразрешение снижает количество бифидобактерий (ББ) в кале у младенцев, а также общий уровень комменсальных бактерий [5]. В этом исследовании было показано, что снижение уровня ББ в кале у детей сопровождается повышением уровня клостридий и бактероидов.

Таблица

Современные представления о составе КМ

Класс	Род
<i>Bacteriae</i>	
<i>Firmicutes</i>	<i>Ruminococcus</i> <i>Clostridium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Enterococcus</i>
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroides</i>
<i>Proteobacteria</i>	<i>Desulfovibrio</i> <i>Escherichia</i> <i>Helicobacter</i>
<i>Verrucomicrobia</i>	
<i>Actinobacteria</i>	<i>Bifidobacterium</i>
<i>Cyanobacteria</i>	
<i>Synergistes</i>	
<i>Archaea</i>	
<i>Euryarchaeota</i>	<i>Methanobrevibacter</i>

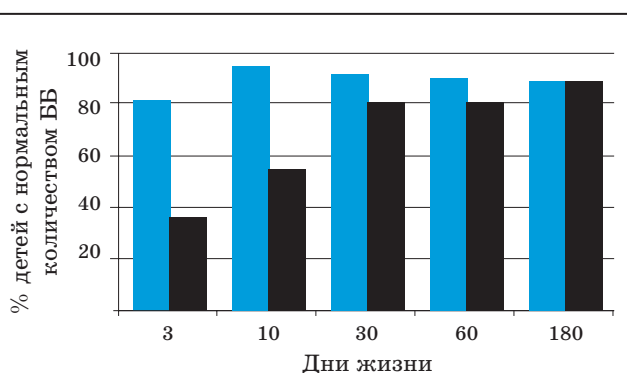


Рис. 1. Влияние характера родов на состав КМ у детей*.

1-й столбик – вагинальные роды, 2-й столбик – кесарево сечение; *Gronlund MM et al. JPGN. 1999; 28: 19–25.

Анализ КМ матери и новорожденного показал, что при вагинальных родах ребенок колонизируется вагинальной флорой матери с доминированием видов *Lactobacillus* и *Prevotella*, в то время как после кесарева сечения младенец получает флору кожных покровов с доминированием видов *Staphylococcus* и *Corynebacterium* [6]. Отдаленные последствия кесарева сечения в виде измененной КМ сохранялись у детей в возрасте 7 лет. Интересно отметить, что в возрасте 7 лет у детей, рожденных вагинально, отмечалось более высокое число клостридий, чем у детей, рожденных кесаревым сечением. По-видимому, важную роль играет не только присутствие отдельных бактерий, но и сбалансированный состав, включающий разные виды и штаммы [7]. Анализ данных различных исследований о влиянии оперативного родоразрешения на последующее состояние здоровья детей показал достоверно более высокий уровень аллергических состояний у младенцев, рожденных с помощью кесарева сечения [8].

Зачастую в раннем постнатальном периоде используется антибиотикотерапия, иногда без достаточных оснований. Экспериментальные исследования показывают, что назначение антибиотиков после рождения нарушает созревание Th1-ответа и увеличивает риск развития атопии.

В работе S. Nutten (2007) было показано, что использование антибиотиков широкого спектра действия в течение 7 дней сопровождается грубыми изменениями КМ: резким снижением числа ББ и лактобацилл (ЛБ), вплоть до полного их исчезновения, замещение здоровой микрофлоры антибиотикорезистентными штаммами, повышение активности тучных клеток и увеличение риска развития атопии [9]. Нарушение состава КМ снижает возможности защитного барьера кишечника, в частности, за счет снижения синтеза противомикробных белков. Снижение уровня колонизации в периоде новорожденности умень-

шает возможность экспрессии генов, отвечающих за иммунорегуляторную функцию даже после восстановления нормальной КМ [10].

Здоровая кишечная микрофлора играет определяющую роль в процессах становления и созревания иммунного ответа у младенцев. Механизмы влияния комменсальных бактерий на развитие иммунитета в последние годы активно изучаются и становятся более понятными. Прежде всего комменсальные бактерии становятся первым антигеном, попадающим в кишечник ребенка, и реакция врожденной иммунной системы при встрече с бактериями определяет направленность иммунного ответа [11]. Попадание в организм патогенных бактерий сопровождается активацией ядерного фактора, выбросом провоспалительных цитокинов. В работе L. O'Mahony (2005) в клинических условиях было продемонстрировано отличие иммунного ответа лимфоцитов периферической крови на контакт с комменсальной и патогенной флорой: комменсальная флора не увеличивала продукцию провоспалительных цитокинов, в то время как патогенная флора индуцировала активную продукцию TNF α , IL12 и процессы воспаления [12]. При неблагоприятной ситуации этот процесс может носить затяжной характер и повторяться в дальнейшем. Поступление в организм младенца комменсальных бактерий (в период прохождения по родовым путям матери, с грудным молоком) не приводит к активации ядерного фактора и продукции воспалительных цитокинов. Наблюдается появление T-регуляторных клеток, секретирующих IL10, TGF β , обладающих толерогенными свойствами и смягчающих активность иммунного ответа. Таким образом, задача комменсальных бактерий заключается в инициации, обучении, тренировке иммунной системы младенца, и их отсутствие становится фактором риска развития аутоиммунных и аллергических заболеваний ребенка.

Экспериментальные исследования показали, что при отсутствии нормальной кишечной микрофлоры у животных снижается число Пейеровых бляшек в кишечнике, практически в 10 раз уменьшается число IgA-продуцирующих В-клеток, снижается уровень специфических антител, становится более сильным ответ на воспалительные процессы в организме и нарушается формирование пищевой толерантности [13].

По данным E. Forno (2008), снижение числа и разнообразия КМ у младенцев в возрасте 1 месяца являлось фактором развития атопии на протяжении первого года жизни [14]. Авторы показали, что у детей с низким разнообразием КМ достоверно чаще развивались признаки атопии по сравнению с детьми, имевшими более высокий индекс разнообразия (Shannon index).

КМ участвует в экспрессии ряда генов, ответственных за адекватный иммунный ответ, про-

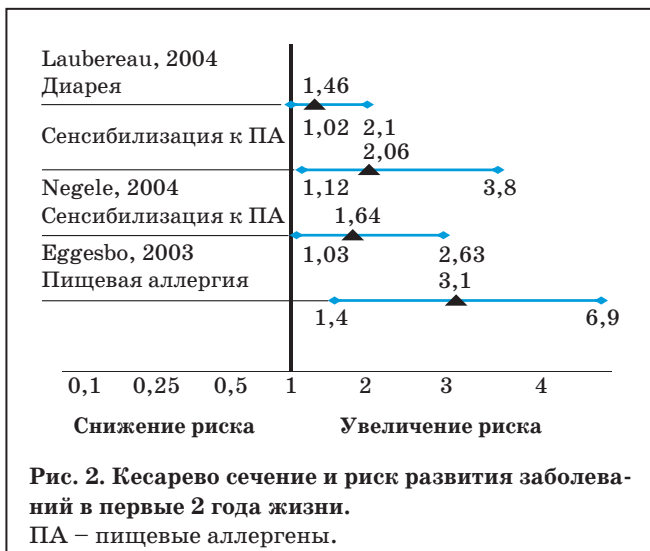


Рис. 2. Кесарево сечение и риск развития заболеваний в первые 2 года жизни. ПА – пищевые аллергены.

нищаемость и репарацию кишечной стенки. Недостаточная колонизация кишечника после родов, по некоторым данным, нарушает иммунный гомеостаз [10].

КМ и риск развития ожирения

Нарушения адекватной колонизации кишечника, наблюдаемые при родах кесаревым сечением, является также фактором риска развития ожирения. Ребенок, родившийся при нормальных вагинальных родах, контактирует с материнской вагинальной и кишечной микрофлорой, что инициирует процесс колонизации кишечника новорожденного. Кесарево сечение не позволяет осуществиться этому контакту, и новорожденный колонизируется микрофлорой из окружающей среды. По мнению исследователей, после кесарева сечения нормальная колонизация кишечника может нарушаться на протяжении нескольких месяцев [5] и даже лет [15].

К настоящему времени появились эпидемиологические доказательства влияния кесарева сечения на риск развития ожирения. В работе Н. Goldani (2011) на трех когортах новорожденных 1978–1979 гг. рождения сделан анализ факторов, влияющих на риск развития ожирения. Исследование показало, что в возрасте 23 лет число случаев ожирения было достоверно выше в группе рожденных кесаревым сечением ($p < 0,001$) с учетом всех других возможных влияний на риск развития ожирения [16]. В этой работе не рассматривались причины проведения кесарева сечения, хотя хорошо известно, что частота случаев кесарева сечения выше в группе беременных женщин с избыточным весом и ожирением.

Исследования А. Santacruz (2010) показали, что избыточный вес и ожирение в период беременности изменяют состав КМ. В этой работе наблюдались 2 группы беременных женщин с индексом массы тела (ИМТ) >25 и ИМТ <25 кг/м². Анализ рационов у женщин показал тенденцию к снижению потреблению пищевых волокон и повышенному потреблению животного белка у женщин с ИМТ >25 кг/м². В биохимических показателях женщин с избыточным весом выявлены повышенные уровни триглицеридов и общего холестерина и снижение уровня фолиевой кислоты и железа. По некоторым данным, ожирение у женщины считается фактором риска развития дефекта нервной трубки [18]. Возможно, это связано со снижением содержания ББ в КМ женщин с ожирением, так как есть данные, что именно ББ синтезируют и секретируют фолиевую кислоту [19]. Повышение уровня ББ коррелировало с повышением уровня фолиевой кислоты.

Снижение уровня железа при ожирении связано с несколькими факторами: наиболее достоверным считается снижение доступности железа из-за процесса хронического воспаления, харак-

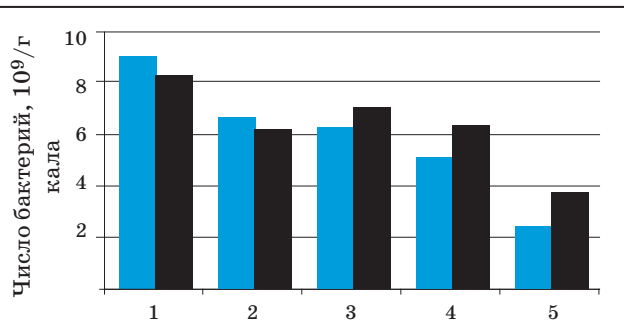


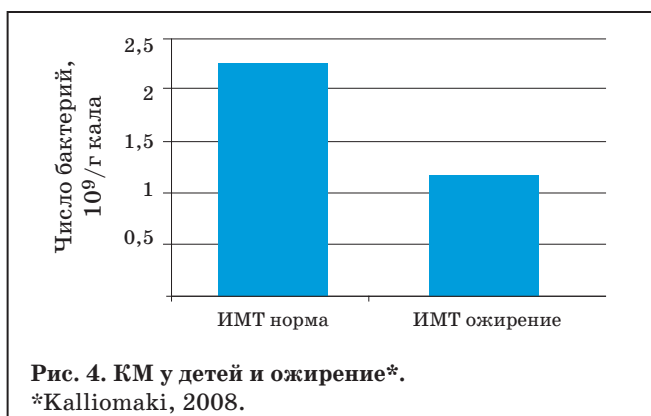
Рис. 3. КМ беременных женщин с различным ИМТ*. 1 – *Bifidobacterium*, 2 – *Bacteroides*, 3 – *Enterobacterium*, 4 – *E. coli*, 5 – *Staphylococcus*; 1-й столбик – ИМТ <25 кг/м², 2-й столбик – ИМТ >25 кг/м²; *А. Santacruz, 2010.

терного для людей с ожирением и избыточной массой тела (МТ). Риск развития дефицита железа у женщин с ожирением в 2–4 раза выше по сравнению женщинами с адекватным ИМТ [20].

Анализ состава КМ показал, что у женщин с нормальным ИМТ был достоверно более высокий уровень ББ и бактероидов по сравнению с группой женщин с избыточным весом и сниженный уровень энтеробактерий, стафилококка и кишечной палочки (рис. 3). По данным М.С. Collado и соавт. [16], ИМТ женщин коррелировал с повышенным количеством клостридий, бактероидов и стафилококков, их количество нарастало к III триместру беременности. При этом количество ББ у женщин с избыточным весом было ниже, чем у стройных. Поскольку первичная колонизация кишечника новорожденных происходит под влиянием кишечной, вагинальной, кожной флоры матери и грудного молока, которое содержит штаммы бактерий, транслоцированные из кишечника матери, состав материнской КМ может оказывать влияние на формирование КМ ребенка.

Интересно отметить, что вне зависимости от МТ женщины до наступления беременности выявлялось изменение КМ при сравнении женщин с разной прибавкой веса во время беременности. Долговременное наблюдение за детьми, родившимися у женщин с высокой прибавкой МТ во время беременности, показали у этой когорты детей повышенный риск развития ожирения [21].

У женщин с высокой прибавкой веса отмечено снижение уровня ББ и повышение уровня кишечной палочки в стуле по сравнению с группой женщин с нормальной прибавкой веса. Новорожденные от матерей с избыточным весом также имели более высокую МТ по сравнению с новорожденными матерей с нормальной МТ. С учетом того, что материнская микробиота при родах передается младенцу, можно предполагать, что снижение уровня ББ может наблюдаться и у младенца, что впоследствии может привести к развитию избыточной МТ. Действительно, в работе Kalliomaki и соавт. (2007) было показано,



что у детей со сниженным уровнем ББ на первом году жизни более высок риск развития ожирения к 7-летнему возрасту [22] (рис. 4). Кроме того, у этих детей в младенчестве наблюдался более высокий уровень стафилококков, что соответствует его повышенному уровню у беременных женщин с избыточной МТ и также женщин с высокой прибавкой МТ во время беременности.

Механизмы влияния КМ на риск развития ожирения

КМ участвует в расщеплении сложных углеводов (ферментация крахмала, полисахаридов, инулина) с продукцией короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и таким образом увеличивает энергетическую составляющую ежедневного рациона. КЦЖК являются важным энергетическим ресурсом для организма хозяина, обеспечивая более 10% его энергопотребности [23]. В раннем возрасте, когда основными представителями КМ являются ББ, среди КЦЖК доминирует ацетат, впоследствии с увеличением доли облигатных анаэробов возрастает количество бутирата и пропионата. КЦЖК оказывают воздействие и на иммунитет. Бутират усиливает регенерацию и снижает пролиферацию кишечного эпителия, а также модифицирует продукцию цитокинов Тh-клетками и укрепляет плотность межклеточных соединений, что, в свою очередь, препятствует проникновению микрофлоры и предотвращает aberrantный воспалительный ответ. Экспериментальные исследования показывают, что КМ ускоряет всасывание моносахаров из просвета кишечника, увеличивает процессы липогенеза в печени [24].

Исследования энергетического баланса у человека показали тесную взаимосвязь структуры КМ с характером питания и потреблением калорий. Повышение калорийности рациона у здоровых добровольцев на 1000 ккал/день быстро изменяет характер КМ, в частности происходит увеличение количества *Firmicutes* и снижение количества *Bacteroides* [25]. Действительно, многие исследователи в экспериментальных и клинических исследованиях обнаруживают увеличение количества *Firmicutes* при развитии ожирения. Однако

связь двух типов КМ с развитием ожирения, по-видимому, не такая простая и в большей степени следует рассматривать связь характера питания с КМ. Высокое потребление насыщенных жиров во время беременности программирует риск развития ожирения у потомства вне зависимости от рациона ребенка после рождения [26]. В экспериментальных исследованиях повышенное потребление насыщенных жиров приводит к достоверному сдвигу в сторону одного подвида *Firmicutes*, а именно *Erysipelotrichi*, с одновременным ростом уровня эндотоксемии в кишечном содержимом и крови [27]. Эндотоксемия стимулирует выброс провоспалительных цитокинов и способствует развитию хронического воспаления – ключевого фактора развития ожирения и метаболического синдрома [28]. Одновременно в экспериментальных исследованиях показано быстрое снижение уровня ББ, особенно важного компонента КМ для детей грудного возраста. Интересно отметить, что у детей 3-месячного возраста с избыточным весом выявлено снижение уровня ББ и общего числа комменсальных бактерий по сравнению с детьми, имеющими нормальную МТ [15].

Экспериментальные исследования показывают еще один механизм влияния рациона беременной на риск развития ожирения у потомства. По данным К. Page (2009), избыточное потребление насыщенных жиров во время беременности и лактации изменяет экспрессию генов гипоталамуса, ответственных за синтез орексигенных гормонов и их рецепторов (NPY, POMC и др.), регулирующих аппетит и энергетический обмен у потомства [29]. По другим данным, избыточное питание во время беременности нарушает экспрессию генов, ответственных за продукцию рецепторов лептина, что приводит к лептинрезистентности у потомства [30]. Ответ на возможность участия КМ в этом процессе дает работа N. Sudo (2004), который показал в экспериментальных исследованиях на мышах-гнотобионтах, что отсутствие КМ изменяет адекватный ответ со стороны гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, увеличивает реакцию на глюкокортикоиды. Кроме того, у гнотобионтов выявлено снижение экспрессии генов, ответственных за продукцию нейротрофических белков. Колонизация мышей-гнотобионтов ББ приводило к нормализации работы гипоталамо-гипофизарной оси [31].

Таким образом, КМ влияет на риск развития ожирения и аллергических состояний в основном благодаря модулирующему влиянию на процессы воспаления и липидный обмен. Такие заболевания, как ожирение, атеросклероз, бронхиальная астма, сахарный диабет по своей сути связаны с процессом хронического воспаления, и наличие сбалансированной адекватной возрасту кишечной микрофлоры может снизить риск развития этих состояний.

Беременность и пробиотики

Использование пробиотиков (ПБ) взрослыми людьми может ненадолго изменить характер колонизации кишечника, так как изменить надолго или навсегда комплексную установившуюся микрофлору человека практически невозможно. Учитывая возможность колонизации новорожденного микрофлорой матери, возникает вопрос: можно ли, изменив транзиторно микрофлору матери с помощью ПБ, повлиять на улучшение качества КМ?

В исследовании M. Schultz (2004) в последнем триместре беременности женщины получали ПБ – *Lactobacillus rhamnosus* (LGG), далее оценивали характер КМ у матерей и детей в возрасте 1 мес, 6 мес и 1 года. У всех детей в образцах фекалий LGG выявлены в возрасте 1 и 6 мес, у 50% детей колонизация LGG сохранилась в возрасте 1 года. В кале у матерей через 1 мес после родов LGG не определялись. У детей контрольной группы, матери которых не получали ПБ, в кале не были обнаружены LGG. Эта работа свидетельствует о том, что возможна временная колонизация ЛБ младенца, если мать получала ПБ во время беременности [32].

Серия исследований по характеру влияния приема ПБ во время беременности на течение беременности и состояние здоровья детей проведена в Финляндии. R. Luoto и соавт. (2010) наблюдали за 3 группами беременных женщин: 1-я группа – женщины, получавшие ПБ (LGG+*B. lactis*); 2-я группа – женщины, получавшие консультацию по питанию+плацебо; 3-я – контрольная группа беременных женщин. Первый результат этого исследования – это достоверное снижение частоты гестационного диабета в группе женщин, получавших ПБ, и улучшение показателей углеводного обмена (рис. 5). Отмечено, что в контрольной группе достоверно чаще рождались дети с макросомией по сравнению с двумя другими группами. Кроме того, это исследование показало безопасность использования ПБ с I триместра беременности [33].

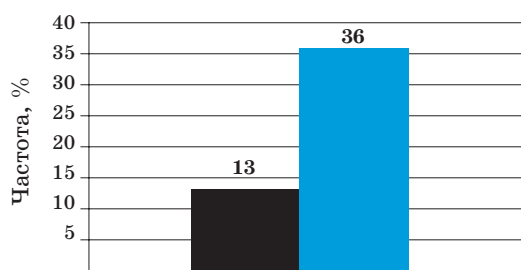


Рис. 5. Частота случаев гестационного диабета в группах беременных женщин, получающих ПБ или плацебо*.

1-й столбик – ПБ, 2-й столбик – плацебо; *R. Luoto, 2010.

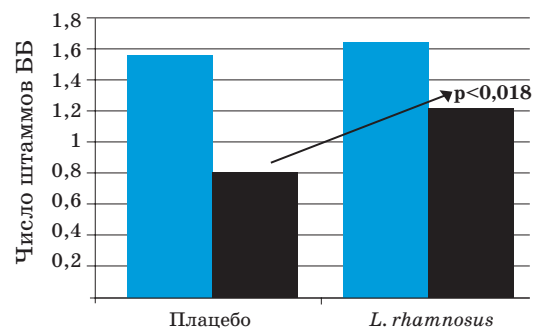


Рис. 6. Число штаммов ББ (разнообразие) у ребенка после рождения и на 3-й недели жизни и у матери, получавшей ПБ во время беременности*.

1-й столбик – мать, 2-й столбик – ребенок; *M. Gueimonde, 2006.

В работе Gueimonde и соавт. (2006) проводилось изучение КМ беременных женщин, получавших пробиотики или плацебо, и новорожденных детей на 5-й и 21-й дни жизни. Результаты исследования позволили доказать, что использование ПБ в период беременности способствует увеличению количества и разнообразия КМ младенца (рис. 6) [34].

Мета-анализ по включению ПБ в питание беременных женщин показал снижение частоты случаев IgE-ассоциированного дерматита у детей, рожденных от матерей, получавших ПБ в период беременности [35].

Включение ПБ в рацион беременных женщин улучшает биологические качества грудного молока. Так, определение уровня цитокинов (TGFB, И10), уровня общего IgA и IgA к белкам коровьего молока у матерей с аллергией, получающих ПБ в период беременности и кормления грудью, показало благоприятное действие ПБ на состав грудного молока. В грудном молоке матерей отмечено достоверное повышение регулирующего цитокина И10 и снижение уровня IgA-антител к белкам коровьего молока [36]. По мнению ряда исследователей, обнаруживается тесная связь состава грудного молока с риском развития ожирения. Так, по данным R. Luoto (2011), снижение содержания адипонектина в молозиве достоверно увеличивало риск развития ожирения у потомства в возрасте 10 лет [15].

В последние годы появились данные о системном влиянии КМ на функцию печени. В частности, показано, что КМ регулирует метаболизм ксенобиотиков [37], а также появились данные о влиянии КМ на развитие мозга и поведение. В частности, в одной из работ последних лет появились данные о влиянии комменсальной микробиоты (*B. infantis*) на формирование пула предшественников нейромедиатора серотонина. Экспериментальные исследования животных-гнотобионтов показывают изменение экспрессии генов, ответственных за синтез белков, участвующих в синап-

тогенезе (синаптофизин) в стриатуме, гиппокампе и некоторых других регионах мозга, сопровождающееся изменением поведения лабораторных животных [38]. Следует отметить, что это влияние отчетливо просматривается только в неонатальном периоде. Неонатальный период развития – это наиболее чувствительный ко всем изменениям внешней среды период, возможно, имеющий долговременные последствия. Поэтому адекватное становление КМ является важным фактором сохранения здоровья и адекватного развития младенца.

Вопрос о безопасности ПБ в питании беременной женщины вызывал многочисленные дискуссии. Мета-анализ исследований, связанных с включением ПБ в рацион беременной женщины, проведенный J. Elias (2011), позволяет с уверенностью утверждать, что ПБ не представляют угро-

зы для здоровья беременной женщины, плода и новорожденного ребенка [39]. В то же время представленные в ряде работ благоприятные действия ПБ на развитие иммунитета, предупреждение ожирения и благоприятное системное воздействие на другие органы и системы организма позволяют рекомендовать включение ПБ в рацион беременной женщины. Использование продуктов, обогащенных ПБ, является приоритетным перед лекарственными формами, так как профилактическое действие и профилактические дозы связаны именно с этими продуктами. Одним из новых продуктов, содержащих основательно изученные ПБ – *L. rhamnosus* и *B. lactis*, является молочный напиток для беременных и кормящих женщин «Мама и Я», разработанный в Научно-исследовательском центре Нестле.

ЛИТЕРАТУРА

1. Di Baise JK, Zhang H, Crowell MD, et al. Gut microbiota and its relationship with obesity. *Mayo Clin. Proc.* 2008; 83 (4): 460–469.
2. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005; 10, 308 (5728): 1635–1638.
3. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006; 444 (7122): 1022–1023.
4. Sharma R, Young C, Neu J. Molecular modulation of intestinal epithelial barrier: contribution of microbiota. *J. Biomed. Biotech.* 2010; 10.1155/305879, on line.
5. Gronlund MM, Lehtonen OP, Erkk E, et al. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after Cesarean delivery. *JPGN.* 1999; 28: 19–25.
6. Dominguez-Bello M, Costello E, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *PNAS.* 2010; 107 (26): 11971–11975.
7. Salminen S, Gibson G, Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut.* 2004; 53: 1386–1390.
8. van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J. Allergy. Clin Immunol.* 2011; 128 (5): 948–955, e1–3.
9. Nutten S, Schumann A, Donnicola D, et al. Antibiotic administration early in life impairs specific humoral responses to an oral antigen and increases intestinal mast cell numbers and mediators concentrations. *Clinical and Vaccine Immunology.* 2007; 2: 190–197.
10. Mulder I, Schmidt B, Lewis M, et al. Restricting microbial exposure in early life negates the immune benefits associated with gut colonization in environments of high microbial diversity. *PLOS ONE.* 2011; 6 (12): e28279–e28289.
11. Cebra J. Influences of microbiota on intestinal immune system development. *AJCN.* 1999; 69: 1046S–1051S.
12. O'Mahony L, O'Callaghan L, McCarthy J, et al. Differential cytokine response from dendritic cells to commensal and pathogenic bacteria in different lymphoid compartments in human. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2006; 290: G839–G845.
13. Berg RD, Savage DC. Immune responses of specific pathogen-free and gnotobiotic mice to antigens in indigenous and non-indigenous microorganism. *Infect. Immun.* 1975; 11: 320–329.
14. Forno E, Onderdonk A, VcCracken J, et al. Diversity of the gut microbiota and eczema in early life. *Clinical and Molecular. Allergy.* 2008; 6: 11–20.
15. Luoto R, Kalliomaki M, Laitinen K, et al. Initial dietary and microbiological environments deviate in normal weight compared to overweight children at 10 years of age. *JPGN.* 2011; 52: 90–95.
16. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 88: 894–899.
17. Santacruz A, Collado M, Garcia-Valdes L, et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br. J. Nutrition.* 2010; 104: 83–92.
18. Rossi M, Amaretti A, Raimondi S. Folate production by probiotic bacteria. *Nutrients.* 2011; 3: 118–134.
19. Ztrozzi GP, Mogna L. Quantification of folic acid in human feces after administration of *Bifidobacterium* probiotic strains. *J. Clin. Gastroenterol.* 2008; 42 (Suppl. 3): S179–S184.
20. Cepeda-Lopez A, Osendarp S, Melse-Boonstra A, et al. Sharply higher rates of iron deficiency in obese Mexican women and children are predicted by obesity-related inflammation rather than by differences in dietary iron intake. *AJCN.* 2011; 93: 975–983.
21. Jedrychowski W, Maugeri U, Kaim I, et al. Impact of excessive gestational weight gain in non-smoking mothers on body fatness in infancy and early childhood. Prospective pre-birth cohort study in Cracow. *J. Physiol. and Pharmacol.* 2011; 62: 55–64.
22. Kalliomaki M, Collado C, Salminen S, et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87: 534–538.
23. Tilg H, Kaser A. Gut microbiot, obesity and metabolic dysfunction. *Clin Invest.* 2011; 121 (6): 2126–2132.
24. Angelakis E, Armougom F, Million M, et al. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future Microbiol.* 2012; 7: 91–109.
25. Jumpertz R, Le D, Turnbaugh P, Trinidad C, et al. Energy-balance studies reveal association between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *AJCN.* 2011; 94: 58–65.
26. Howie G, Sloboda D, Kamal T, et al. Maternal nutritional history predicts obesity in adult offspring independent of postnatal diet. *Physiol.* 2009; 587: 905–915.
27. Ding S, Chi M, Brooks P, et al. High-fat diet: Bacteria interaction promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. *PLoS ONE.* 2010; 5: e12191–e12204.
28. Cani P, Neyrinck A, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxemia. *Diabetologia.* 2007; 50: 2374–2383.
29. Page K, Malik R, Ripple J, et al. Maternal and

postweaning diet interaction alters hypothalamic gene expression and modulates response to high-fat diet in male offspring. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009; 297: R1048–R1057.

30. *Ferezou-Viala J, Roy A-F, Serougt C, et al.* Long-term consequences of maternal high-fat feeding on hypothalamic leptin sensitivity and diet-induced obesity in the offspring. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007; 293: R1056–R1062.

31. *Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al.* Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *Physiol.* 2004; 558 (1): 263–275.

32. *Schultz M, Gottl C, Young R, et al.* Administration of oral probiotic bacteria to pregnant women causes temporary infantile colonization. *JPGN.* 2004; 38: 293–297.

33. *Luoto R, Laitinen K, Nermes M, et al.* Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counseling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: double-blind, placebo-controlled trial. *Br. J. of Nutrit.* 2010; 103: 1792–1799.

34. *Gueimonde M, Sakata S, Kalliomaki M, et al.* Effect of maternal consumption of *Lactobacillus GG* on transfer and estab-

lishment of fecal *Bifidobacteria* microbiota in neonates. *JPGN.* 2006; 42: 166–170.

35. *Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, et al.* Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiol.* 2012; 23 (3): 402–414.

36. *Kuitunen M, Kukkonen AK, Savilahti E.* Impact of maternal allergy and use of probiotics during pregnancy on breast milk cytokines and food antibodies and development of allergy in children until 5 years. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012; 159 (2): 162–170.

37. *Bjorkholm B, Bok C, Lundin A, et al.* Intestinal microbiota regulate xenobiotic metabolism in the liver. *PLoS ONE.* 2009; 4 (9): e6958–e6964.

38. *Hijtz R, Wang S, Anuar F, et al.* Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *PNAS.* 2011; 108 (7): 3047–3052.

39. *Elias J, Bozzo R, Einarson A.* Are probiotiki safe for using during pregnancy and lactation. *Canadian Family Physician.* 2011; 57: 299–302.