

Газета "Новини медицини та фармації" Гастроэнтерология (251) 2008 (тематический номер)

Защитные функции микрофлоры кишечника

Авторы: С.А. КРАМАРЕВ, О.В. ВЫГОВСКАЯ, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Д.С. ЯНКОВСКИЙ, Г.С. ДЫМЕНТ, ООО «Фирма «ОД «Пролисок»

Человек и окружающая среда — это единая экологическая система, находящаяся в состоянии биологического равновесия между макро- и микроорганизмами. Всю микрофлору кишечника подразделяют на облигатную (главную), факультативную (сапрофитную и условно-патогенную) и транзиторную (случайные микроорганизмы) [33].

С современных позиций нормальную микрофлору кишечника можно рассматривать как совокупность индигенных микроорганизмов, постоянно заселяющих пищеварительный тракт и представляющих неспецифический барьер защиты от патогенных бактерий и других экзогенных факторов агрессии [33, 40, 44]. При условии нормального физиологического состояния взаимоотношения «макроорганизм — микрофлора» имеют симбиотический характер, при этом населяющие желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека микроорганизмы выполняют многообразные жизненно важные функции, в том числе обеспечивают процессы переваривания и всасывания, трофику кишечника, синтез витаминов, ферментов, аминокислот, оказывают бактерицидное и бактериостатическое действие на патогенную микрофлору, обеспечивают антиинфекционную защиту и иммунорегулирующую функцию, принимают участие в синтезе иммуноглобулинов класса А, естественных антител, в морфогенезе иммунной системы [40, 44].

Нормальная микрофлора слизистых оболочек является одним из ключевых регуляторов иммунной системы организма. Так, стимуляция в кишечнике плазматических клеток, синтезирующих иммуноглобулин А, ведет к диссеминации антигенспецифических В- и Т-лимфоцитов во все эффекторные участки иммунной системы слизистых оболочек кишечника, респираторного тракта, мочеполовой системы [12, 31, 33].

Микрофлора ЖКТ человека насчитывает более 500 видов микроорганизмов, содержание которых в различных его отделах колеблется от 10^3 до 10^{12} КОЕ/мл. Наиболее хорошо изучена микрофлора толстой кишки, которая насчитывает около 10^{12} КОЕ/мл микроорганизмов, в частности *Bacteroides* sp., *Eubacterium* sp., *Enterococcus* sp., *Bifidobacterium* sp., *E.coli*, *S. perfringens*, *Lactobacillus* sp., *Veillonella* sp. и др. [44]. Кишечная микрофлора в организме человека достаточно стабильна по своему составу [33].

Микробные популяции кожи, слизистых оболочек, кишечника в норме выступают в роли симбионтов или сапрофитов, находясь в экологическом равновесии с организмом хозяина [12]. Их взаимное влияние определяется факторами, которые относятся к следующим группам:

- *механические*: муциновая пленка, гликокаликс, активность ресничек эпителия, перистальтика;
- *биохимические*: уровень pH, парциальное давление кислорода, редокс-потенциал, энзимы, пептиды, жирные кислоты, газы и др.;
- *микробиологические*: тип и количество местных и транзиторных микроорганизмов;
- *иммунологические*: проявления активности иммунной системы, связанные со слизистыми оболочками.

Защитный микробиологический барьер: благодаря тому, что локальные микроорганизмы занимают экологические ниши на слизистых оболочках кишечника, они формируют естественный барьер, противодействующий колонизации организма потенциально патогенными микроорганизмами. Защитная функция микрофлоры кишечника обусловлена не только тем, что она физически занимает то место и потребляет те питательные вещества, которыми могли бы воспользоваться транзиторные патогенные бактерии, но также существованием явления микробиального антагонизма, направленного против последних (выработка бактериоцинов и микроцинов). Кроме того, как указывают в своих работах Керстин Руш, Фолькер Руш (2003),

защитные функции барьера определяются постоянной «тренировкой», которую обеспечивает действие соответствующей локальной флоры на иммунную систему через структуры слизистых оболочек [31]. Такие механические факторы, как секрет слизистой оболочки, перистальтика, на которые автохтонные микроорганизмы оказывают положительный эффект, также играют важную роль в определении свойств барьера [12, 19, 44].

Метаболические функции: выработка энзимов, субстратов, метаболических продуктов, процессы метаболизма макроорганизмом углеводов, жиров и протеинов; биосинтез витаминов; превращения стероидов; регуляция энергетического обмена посредством окисления и гликолитической обработки компонентов пищи; функции детоксикации; синтез бактерицидных и бактериостатических продуктов, действующих на дрожжи, грибы, бактерии; уменьшение кислотности среды [12, 19].

Тренировка иммунной системы: развитие и дифференциация лимфатических органов; иммунорегуляция (иммуномодуляция, иммуностимуляция, иммуносупрессия) [31, 33].

Иммунная система желудка и кишечника включает:

1. Клеточные элементы:

- лимфоидные клетки (В- и Т-лимфоциты), интраэпителиальные и в *Lamina propria*;
- плазматические клетки;
- миелоидные клетки (макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, мастоциты);
- фолликулоассоциированные специализированные эпителиальные клетки (М-клетки).

2. Энтероциты [26].

ЖКТ является важным органом иммунитета и с этой точки зрения представляет особый интерес. Как и другие системы, сообщаемые с окружающей средой, он в значительной мере подвержен воздействию антигенов, которыми могут быть как пищевые продукты, другие вещества, попадающие в организм с пищей, так и индигенная и патологическая флора кишечника. Как следствие на это воздействие в ЖКТ развиваются иммунологические реакции, имеющие определенные особенности [26].

Иммунокомпетентная ткань ЖКТ представлена организованными структурами (пейеровы бляшки, аппендикс, мезентериальные узлы) и лимфоцитами, расположенными вне лимфоидной ткани.

Пейеровы бляшки — это субэпителиальные групповые лимфатические фолликулы, располагающиеся в тонкой кишке, прежде всего в подвздошной кишке. «Знакомство» макроорганизма с антигеном происходит именно через эпителий пейеровой бляшки. Их количество у ребенка достигает более 200. В каждой пейеровой бляшке имеется куполообразный участок, эпителий которого не несет ворсинок и крипт; содержит небольшое количество бокаловидных клеток и специфические М-клетки. М-клетки имеют микроскладки, или микромембраны, и тесно контактируют с лимфоцитами и макрофагами. Эти клетки способны путем пиноцитоза «пропустить» антиген через себя, тем самым презентировав его лимфоцитам. Особенностью иммунитета ЖКТ является то, что Т-лимфоциты, находящиеся между фолликулами, в куполе бляшки или в эпителии кишечника, не обладают киллерными свойствами, а собственные В-лимфоциты не способны образовывать антитела [12, 19, 26]. По данным М. Kagnoff (1980), β-клетки в 80 % случаев являются носителями IgG и в активированном состоянии способны мигрировать из пейеровых бляшек в другие участки, в том числе в собственную пластинку (*Lamina propria*), где секретируют в основном IgA [12]. Таким образом, главная функция пейеровых бляшек заключается в «вылавливании» антигена из просвета кишки.

Другая особенность иммунной системы кишечника — лимфоциты, расположенные внутриэпителиально. Они составляют одну треть лимфоцитов, расположенных вне лимфоидной ткани, и в подавляющем большинстве представлены CD8+-клетками (цитотоксические Т-лимфоциты), единичными NK-клетками. В-лимфоциты полностью отсутствуют [19]. В *Lamina propria* ситуация иная: здесь в основном сосредоточены CD4+-клетки (Т-хелперы), В-лимфоциты и плазматические клетки, способные к синтезу IgA, IgM, IgG в соотношении 20 : 3 : 1. Значение доступа антигенов через слизистую оболочку других участков, кроме пейеровых бляшек, у человека еще полностью не изучено, но, возможно, это наблюдается у незрелых детей, а также у пациентов с заболеваниями ЖКТ [26, 35] (рис. 1).

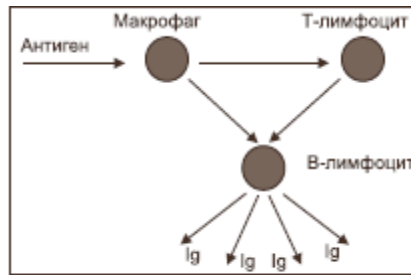


Рисунок 1. Треклеточная схема кооперации T-, B-лимфоцитов и макрофагов в иммунном ответе (Р. Петров, М. Беренбаум, И. Ройт, 1965)

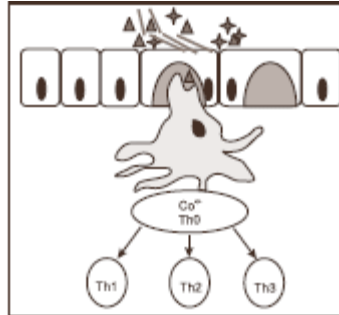


Рисунок 2. Реализация иммуномодулирующего эффекта кишечной микрофлоры обусловлена влиянием на дифференцировку T-супрессоров в пейеровых бляшках

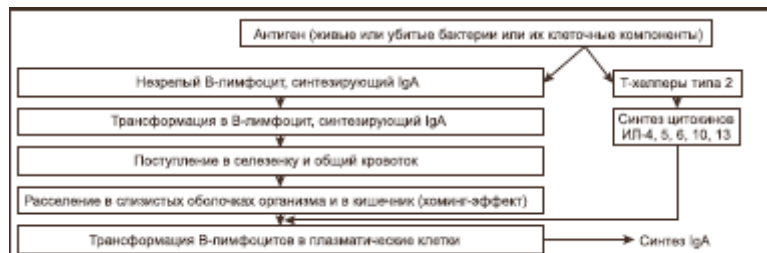


Рисунок 3. Схема взаимодействия антигена и иммунной системы ЖКТ

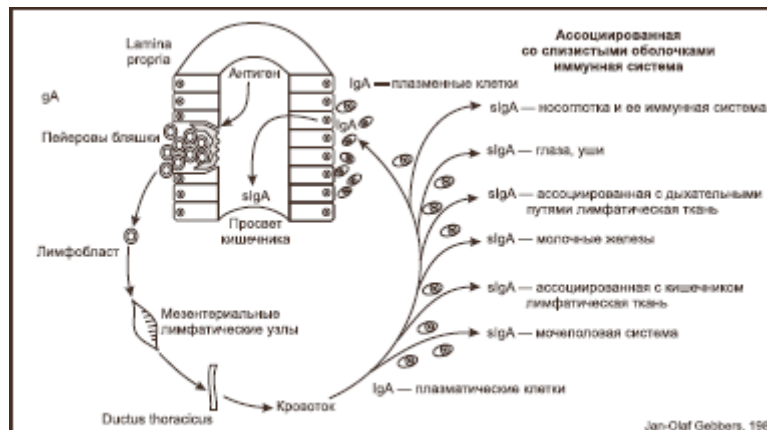


Рисунок 4. Основной механизм действия нормальной микрофлоры на иммунную систему организма — хоминг-эффект

Основные функции нормальной микрофлоры:

1. Колонизационная резистентность организма: межмикробный антагонизм — продукция органических кислот, перекиси водорода, мурамидазы, бактерицинов, микроцинов и других антагонистически активных веществ. Активация иммунной системы — активация фагоцитоза, индукция синтеза иммуноглобулинов, лизоцима, интерферона, цитокинов [14, 44].

Основным защитным механизмом микрофлоры кишечника является создание в нем колонизационной резистентности. Под колонизационной резистентностью понимают совокупность механизмов, придающих стабильность нормальной микрофлоре и обеспечивающих предотвращение заселения организма хозяина патогенными либо условно-патогенными микроорганизмами.

2. Иммуномодулирующий эффект: под воздействием нормофлоры кишечника усиливается фагоцитарная активность макрофагов, моноцитов и гранулоцитов, стимулируется пролиферация плазматических клеток, увеличивается синтез IgA, цитокинов и клеточных иммунных механизмов защиты. Синтез иммуноглобулинов, интерферона. Поддерживает иммуноглобулины, опосредует созревание и работу иммунокомпетентных органов [12, 30].

3. Участие в пищеварении: сложные полисахариды, которые не перевариваются в тонком кишечнике (ксиланы, пектин, микрополисахариды, гликопротеин), расщепляются преимущественно микрофлорой толстого кишечника. Микрофлора участвует в расщеплении непереваренных азотсодержащих соединений, синтезирует некоторые незаменимые аминокислоты. Под влиянием нормофлоры усиливается активность ферментов, пищеварительной и моторной функции ЖКТ [12, 14].

4. Синтетическая функция: микрофлора кишечника продуцирует витамины K, B₁₂, B₉ (фолиевая кислота), B₂ (рибофлавин), B₅ (пантотеновая кислота), витамин C [14]. Кроме того, нормофлора кишечника синтезирует аминокислоты, летучие жирные кислоты, гормоны, антибиотические вещества, биоактивные амины и другие биологически активные вещества [44].

5. Ферментативная: участвует в гидролизе клетчатки, продуктов метаболизма белков, липидов, углеводов, крахмала, деконъюгации желчных кислот и др. [44].

6. Трофическая: обновление кишечного эпителия [44].

7. Детоксикационная: защита организма от токсического воздействия экзогенных и эндогенных субстратов или метаболитов, инактивация энтерокиназы, щелочной фосфатазы. Бактерии кишечника активно влияют на метаболизм азот- и углеродсодержащих соединений, мочевины, гистамина, билирубина, холестерина, ксенобиотиков; принимают участие в рециркуляции желчных кислот. Они осуществляют гидролиз продуктов метаболизма белков, липидов, углеводов, деконъюгацию желчных и гидроксилирование жирных кислот и др. [14, 44].

8. Регуляция моторики ЖКТ: микрофлора влияет на моторику путем образования летучих жирных кислот (ЛЖК), изменения pH и других механизмов [44].

9. Антианемическая: улучшает всасывание железа.

10. Антирахитическая: улучшает всасывание кальция, витамина D [33, 44].

11. Канцерогенез: Уолкер с соавт. (1969) выдвинул предположение, что существует связь развития рака толстой кишки с замедленным транзитом каловых масс в сочетании с дисбактериозом кишечника. Изменение микрофлоры ведет к нарушению синтеза короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). Действие летучих жирных кислот на канцерогенез может быть прямым (масляная кислота) и непрямым, через снижение pH содержимого кишки. Низкий или нейтральный pH снижает риск развития рака толстой кишки. Рост условно-патогенной микрофлоры может приводить к образованию канцерогенных производных, таких как триптофан, индолы, нитраты, вторичные амины и др. [1, 44].

С.В. Бельмер (2006) отмечает, что КЦЖК являются регулятором апоптоза и обладают антиканцерогенным эффектом, снижая пролиферацию клеток эпителия толстой кишки, но повышая их дифференцировку [10].

В понятие колонизационной резистентности входит целый ряд защитных механизмов:

1. Результатом совместной симбиотической деятельности клеток эпителия и физиологической микрофлоры является формирование сложной специфической приэпителиальной структуры — **приэпителиального слизистого барьера** (биопленки, микробиологического барьера), который состоит из слизи, молекул секреторного IgA, индигенной флоры (нормальной микрофлоры) и ее метаболитов и защищает слизистую оболочку кишечника от деградации, физической и химической агрессии, от адгезии патогенных микробов, действия бактериальных и других токсинов [14, 19, 44]. Микробиологический барьер обеспечивает устойчивость к колонизации; конкуренцию с патогенами за питательные вещества, витамины, минералы и метаболиты; способствует закислению среды благодаря активации метаболизма молочной, уксусной и других жирных кислот; продукции бактерицидных субстанций (бактериоцинов, короткоцепочечных жирных кислот), ингибирующего размножение патогенных штаммов и их адгезию на рецепторах слизистых оболочек и предотвращение внешних вторжений [14, 33, 44].

Функции секреторного IgA, формирующего приэпителиальный слизистый барьер:

- связывание антигенов вирусов и бактерий;
- блокада адгезии вирусов и бактерий к слизистым оболочкам;

— стимуляция антибактериальной активности фагоцитов, лимфоцитов в отношении патогенных бактерий;

— связывание пищевых антигенов и аллергенов, способных провоцировать аллергические реакции [26, 36].

Секреция IgA в желудочно-кишечном тракте:

— место секреции — собственная пластинка слизистой оболочки органа;

— клетка-продуцент — плазматическая клетка;

— состав секреторного IgA — комплекс, включающий димерный IgA (две молекулы IgA), соединительную полипептидную цепь (j-цепь) и секреторный компонент (гликопротеид, обеспечивающий устойчивость к протеолитическим ферментам);

— выделение IgA — из собственной пластинки в просвет кишки — цитозольными везикулами энтероцитов;

— из просвета кишки с калом;

— всасывается и вступает в энтерогепатическую циркуляцию [19, 26].

2. Экранирование эпителиальных рецепторов адгезии специальными поверхностно-активными веществами, постоянное обновление эпителия слизистой оболочки кишечника, препятствие адгезии патогенной и условно-патогенной флоры, антагонистическая активность к патогенной и условно-патогенной флоре [14, 19, 44].

3. Преимущество в прикреплении нормальной микрофлоры к эпителию кишечника благодаря наличию в структуре ее клеточных стенок специальных лигандов, адгезина, липотейхоевой кислоты, а также образованию в приэпителиальном слое отрицательного кислотно-щелочного потенциала [19].

4. Деградация токсичных субстратов, метаболитов и ускорение их элиминации индигенной микрофлорой, благодаря чему достигается дезинтоксикационный эффект, который сравнивается с деятельностью печени [33].

5. Образование жирных кислот и лактата индигенной микрофлорой кишечника поставляет эпителиоциты низкомолекулярными субстратами, необходимыми для их энергетического обеспечения, структурного метаболизма и регенерации [44].

6. Синтез индигенной микрофлорой сигнальных веществ (γ -аминомасляная кислота), которые действуют на перистальтику кишечника и его болевую чувствительность [33, 44].

7. Приобретение феномена молекулярной мимикрии микробными клетками индигенной микрофлоры рецепторов, которые отвечают лигандам вирусов, способствует перехвату последних и выведению их из кишечника.

8. Разрушение и выведение из организма токсинов, мутагенов, аллергенов, канцерогенов, повышение резистентности эпителия к ним [14].

9. Стимуляция синтеза таких факторов иммунной защиты, как интерлейкины, лизоцим, интерфероны [12, 21, 31].

10. Синтез индигенной микрофлорой антибиотикоподобных веществ (пропионины, лактоцины, колицины), которые обладают выраженной антибактериальной активностью [44]. КЦЖК (уксусная, пропионовая, n-масляная, изомаляная, изовалериановая), по данным Н.И. Урсовой (2002), обладают значительным антимикробным эффектом [33].

11. Активация лимфопролиферативного ответа Т- и В-лимфоцитов, стимуляция генерации цитотоксических лимфоцитов и продукция иммуноглобулинов, усиление цитотоксичности естественных киллеров и макрофагов [12, 14].

12. Противовирусная активность пропионинов [15, 45].

13. Способность перехватывать и выводить из кишечника патогенные бактерии.

14. Поддержание индигенной микрофлорой иммунокомпетентных клеток человека в состоянии праймирования (субактивации), стимуляция антителообразующей функции В-лимфоцитов, что обеспечивает более быстрый иммунный ответ [14].

15. **Защита** — пристеночная микрофлора кишечника повышает колонизационную резистентность кишечной стенки и таким образом предупреждает заселение кишечника патогенной и условно-патогенной микрофлорой. Нормофлора обладает способностью избирательного подавления жизнедеятельности многих патогенных и условно-патогенных бактерий [44].

16. **Синтез КЦЖК** (молочная, уксусная, муравьиная, янтарная) приводит к уменьшению pH среды кишечного содержимого и, как результат, к угнетению размножения гнилостных, патогенных микроорганизмов, тем самым обеспечивая стабильность состава кишечной микрофлоры.

17. **Противовирусная защита** — благодаря феномену молекулярной мимикрии и наличию рецепторов, приобретенных от эпителия микроорганизма, микрофлора получает способность перехвата и выведения вирусов, обладающих соответствующими лигандами [33].

18. **Индигенная микрофлора кишечника обладает иммуностимулирующей функцией.** Особо важную роль она играет в механизмах формирования иммунитета и неспецифических защитных реакциях в постнатальном развитии организма [12, 21, 44]. При формировании кишечной микробиоты в раннем постнатальном периоде происходит инфильтрация собственной пластинки кишечника иммунными клетками, вырабатывающими иммуноглобулины классов М и А. Роль микрофлоры в развитии комплекса специфических и неспецифических реакций иммунного ответа обусловлена ее универсальными иммуномодулирующими свойствами, которые включают как иммуностимуляцию, так и иммуносупрессию, а также адьювантные, митогенные и иммуногенные свойства, играющие ключевую роль в формировании защитно-адаптационных реакций [44].

19. Микрофлора кишечника **способствует формированию местного иммунитета кишечника** (макрофаги, секреторные IgA, колицины) [12, 30].

20. Индигенная микрофлора кишечника **способствует формированию общего иммунитета макроорганизма:** индуцирует синтез интерферонов, лизоцима, цитокинов, иммуноглобулинов, комплемента. Реализация иммуномодулирующего эффекта кишечной микрофлоры обусловлена влиянием на дифференцировку Т-супрессоров в пейеровых бляшках [12, 14, 44].

21. Огромное значение имеет **морфокинетическая функция** лактобацилл, бифидобактерий, пропионовокислых бактерий и других сахаролитиков, реализуемая путем обеспечения эпителиоцитов структурными и энергетическими метаболитами, что способствует повышению барьерной функции кишечника [15, 22, 45].

22. Эндотоксин клеточных оболочек нормофлоры способствует уменьшению проницаемости сосудистых тканевых барьеров для токсических продуктов условно-патогенных и патогенных микроорганизмов [44].

23. Обеспечение и стимуляция иммунной защиты кишечника [44].

Таким образом, колонизационная резистентность обеспечивает защиту организма человека от экзогенных, эндогенных инфекций как бактериальной, так и вирусной природы и от транслокации микрофлоры в другие органы (кровь, моче- и желчевыводящие пути).

Представители нормальной микрофлоры кишечника — бифидо-, лактобактерии, лактококки, пропионовые бактерии и др. — обладают высокими иммуногенными свойствами, проявляющимися прежде всего в поддержании концентрации секреторного IgA (sIgA) на слизистой оболочке, регуляции созревания лимфоидного аппарата кишечника, генерализации иммунного ответа [2, 3, 5]. В свою очередь, иммунная система является регулятором поддержания баланса микробиоценоза кишечника. Такая взаимосвязь лежит в основе *хоминг-эффекта* (Jan-Olaf Gebbers, 1984), заключающегося в рециркуляции лимфоцитов: сенсibilизированные индигенной микрофлорой лимфоциты пейеровых бляшек мигрируют в брыжеечные лимфатические узлы, а оттуда по лимфатическим сосудам через грудной проток и систему кровообращения «целестремленно» направляются к собственному слою кишечника, главным образом в качестве клеток, секретирующих IgA (Т. Tomasi, 1980) [26].

Способность IgA взаимодействовать с секреторным компонентом позволяет всему комплексу транспортироваться через эпителиальные клетки кишечной стенки в полость кишки. Заняв удобную позицию, sIgA способен как связываться с патогенными микроорганизмами и другими антигенами, так и препятствовать их адгезии на энтероцитах [12].

Имунобиологические взаимоотношения в системе «организм — индигенная флора» имеют огромное значение в поддержании здоровья в целом и формировании иммунологической толерантности. Иммунная функция кишечной микрофлоры включает синтез факторов иммунной

защиты — лизоцима, пропердина, комплемента, sIgA, активацию фагоцитоза, стимуляцию системы цитокинов и интерферонов [26].

Учитывая данные о патофизиологических особенностях функции индигенной флоры и существующий прямой и распространенный контакт огромной массы бактерий и вирусов с иммунокомпетентными органами ЖКТ, их функциональное взаимодействие, очевидно, имеет глубокие корни и генетически детерминировано. Структуры слизистых оболочек ЖКТ, выполняющие пограничные функции, и симбиотическая микрофлора, заселяющая эти слизистые, филогенетически и онтогенетически являются функциональным единством и частью врожденной иммунной системы [12].

Микроорганизмы, относящиеся к нормальной микрофлоре кишечника, колонизируют как просвет кишечного тракта, так и поверхность слизистой оболочки кишки, формируя при этом пристеночную, или мукозную, микрофлору (М-микрофлору) и полостную микрофлору (П-микрофлору) [44].

Бифидо- и лактобактерии занимают основное место в микрофлоре человека. Благодаря им поддерживается баланс и стабилизация микрофлоры пищеварительного тракта. Они образуют основу микрофлоры, потому что надежно прикрепляются к слизистой оболочке кишечника и определяют основные ниши сосуществования для других микроорганизмов. Оба вида бактерий продуцируют молочную кислоту и тем самым определяют уровень кислотности в кишечнике. Кроме того, они продуцируют бактериоцины, которые обладают антимикробным действием против потенциально патогенных штаммов кишечной микрофлоры [2, 22]. Обязательная микрофлора, в первую очередь бифидофлора, лактобациллы и пропионовокислые бактерии, обладая сильными антагонистическими свойствами в отношении многих условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, препятствуют колонизации ими организма ребенка и таким образом предупреждают развитие патологических процессов [44].

Исследование биологических свойств бактерий рода *Bifidobacterium* показали, что бифидная популяция человеческой микробиоты оказывает многогранный спектр физиологически полезных воздействий [2, 5, 44]:

- антагонистическая активность;
- кислотообразующая способность;
- фактор регуляции биоценоза, морфофункционального состояния слизистой оболочки и, опосредованно, моторно-эвакуаторной функции ЖКТ;
- обеспечение колонизационной резистентности — за счет высокой антагонистической активности по отношению к патогенным микроорганизмам и выделения большого количества кислых продуктов, лизоцима, бактериоцинов, спиртов; бифидобактерии препятствуют проникновению микробов в верхние отделы ЖКТ и другие внутренние органы;
- участие в минеральном обмене — усиление процессов всасывания в стенке кишечника ионов кальция, железа, витамина D за счет продукции молочной и уксусной кислот;
- продукция муравьиной и янтарной кислот;
- синтез аминокислот, белков, витаминов группы B (B_1 , B_2 , B_6 , B_{12}), K, никотиновой, пантотеновой, фолиевой кислот, которые всасываются в кишечнике, и продукция других биологически активных метаболитов;
- выраженное стимулирующее действие на систему местного иммунитета кишечника [33];
- улучшение процессов гидролиза и всасывания липидов, белков, углеводов;
- укрепление барьерной функции слизистой оболочки кишечника;
- антианемическое, антирахитическое, антиаллергическое, антихолестеринемическое действие [44].

Физиологически ценным компонентом биоценоза толстой кишки являются *лактобациллы*. Присутствуя практически во всех отделах ЖКТ, они вступают в сложные взаимодействия с другими микроорганизмами [3, 4, 44].

Основные свойства лактобацилл:

- подавляют гнилостные и гноеродные бактерии;

- обладают антибактериальной активностью, которая связана с выработкой ими в процессе сбраживания углеводов молочной кислоты, спирта, лизоцима, реутерина, плантарицина, лактоцидина и лактолина; предохраняют слизистую оболочку кишечника от возможного внедрения патогенных микробов;
- выполняют важную роль в поддержании колонизационной резистентности организма за счет активной конкуренции с потенциальными патогенами за лимитируемые питательные субстраты и места адгезии на эпителии;
- стимулируют деятельность иммунной системы хозяина, индуцируют синтез интерферона и противовоспалительных интерлейкинов, способствуют образованию специфических антител, воздействуют на специфический и неспецифический иммунитет, стимулируя синтез иммуноглобулина А совместно с γ -интерфероном [44];
- участвуют в пищеварительной, биосинтетической, детоксицирующей и других функциях нормофлоры человека [44];
- играют значительную роль в метаболизме белков, жиров, углеводов, нуклеиновых кислот, желчных кислот, холестерина, гормонов, оксалатов;
- способны деградировать отдельные токсины, канцерогены, аллергены, препятствовать всасыванию токсичных продуктов метаболизма, в первую очередь аммиака и отдельных аминов;
- обладают свойством вступать в антагонизм по отношению к потенциальным патогенам [22, 44].

В последние годы вызывает интерес способность отдельных кислоторезистентных лактобацилл пролиферировать в желудке и конкурировать с *Helicobacter pylori*, способствуя элиминации данных микроорганизмов [6].

Jose M. Saavedra (2000) указывает, что лактобациллы снижают встречаемость диареи, ассоциированной с антибиотикотерапией, и колитов у взрослых и детей, вызываемых *C. difficile* [30].

По данным экспертной комиссии LABIP (The Lactic Acid Bacteria Industrial Platform), имеется достоверная информация о положительном воздействии лактобактерий на усвоение лактозы, подавлении под их влиянием некоторых возбудителей кишечных заболеваний, снижении активности ферментов фекалий, которые могут играть роль в формировании рака толстого кишечника, а также о регулярном воздействии лактобактерий на иммунную систему [21, 22].

В своих работах P. Pochard et al. (2002), N. Rangavajhyala et al. (1997) показали, что вводимые извне лактобациллы стимулируют рост собственной лакто- и бифидофлоры, обладают противораковой активностью, стимулируют различные звенья иммунитета: при оральном назначении *Lactobacillus acidophilus* более чем в 4 раза увеличивается синтез IgA [21]. В своих исследованиях Л.Б. Лазебник, А.И. Парфенов (2007) показали, что у больных с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника при употреблении пробиотического продукта, содержащего лактобациллы, отмечается рост уровня секреторного иммуноглобулина класса А в слюне (у 83 % пациентов); снижение более чем в 2 раза провоспалительных цитокинов — интерлейкина- 1β (IL- 1β) и ферритина; снижение содержания фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерферона- γ (IFN- γ); незначительное снижение уровня противовоспалительного интерлейкина-4 (IL-4) [21].

Еще одним представителем индигенной микрофлоры являются пропионовокислые бактерии. Современные научные данные позволяют сделать вывод о важном вкладе многофункциональной биологической активности этих бактерий в суммарный физиологический потенциал нормоаутофлоры.

Исследования Д.С. Янковского показали, что **пропионовокислые бактерии**:

- активно участвуют в симбионтном пищеварении за счет ферментации широкого спектра углеводов;
- продуцируют органические кислоты, в основном пропионовую и уксусную с примесью муравьиной кислоты, которые препятствуют размножению патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;
- оздоравливают микроэкосистему кишечника;
- синтезируют широкий спектр особых антибактериальных компонентов — пропионов, активных в отношении энтеробактерий, гнилостных бактерий, грибов и других микроорганизмов;

- обладают противовирусной активностью;
- стимулируют рост бифидофлоры за счет пропионата и других продуктов обмена (пирувата и формиата);
- проявляют антиоксидантные и антимуtagenные свойства;
- являются рекордсменами среди прокариот по синтезу кобаламина;
- образуют и аккумулируют окись азота, которая имеет значение в защите слизистой оболочки;
- продуцируют рибофлавин, биотин, тиамин, фолиевую и никотиновую кислоты, пиридоксин;
- обладают высокой полирезистентностью к антибиотикам;
- имеют антагонистическое действие по отношению к грибам рода *Candida* ;
- не поддаются мутагенным эффектам под влиянием желчи, желудочного сока, лизоцима [44, 45].

Впервые опубликовано в журнале «Здоровье ребенка» № 2(11), 2008

Список літератури

1. Burms A.J., Rowland I.R. *Anti-carcinogenicity of probiotics and prebiotics // Curr. Issues. Intest. Microbiol.* — 2000. — № 1. — P. 13-24.
2. Duffy L.C., Zielezny M.A., Riepenhoff-Talty M. et al. *Effectiveness of Bifidobacterium bifidum in experimentally induced MRV infection: dietary implications in Formulas for newborn // Endocr. Regulations.* — 1993. — Vol. 27. — P. 223-229.
3. Gill H.S. *Stimulation of the immune system by lactic cultures // Int. Dairy J.* — 1998. — № 8. — P. 535-544.
4. Harty D.W.S., Oakey H.J., Patriciacis M. et al. *Patogenic potential of lactobacilli // International J. of Food Microbiol.* — 1994. — Vol. 24. — P. 179-184.
5. Modler H.W., McKellar R.C., Yagu-chi M. *Bifidobacteria and bifidogenic factors — review // Can. Inst. Food. Sci. Tech-nol. J.* — 1990. — Vol. 23. — P. 29-41.
6. Parente F., Cucino C., Anderloni A., Grandinetti G., Porro G.B. *Treatment of Helicobacter pylori infection using a novel antiadhesion compound (3''sialyllactose sodium salt). A double blind, placebo-controlled clinical study // Helicobacter.* — 2003. — Vol. 8(4). — P. 252-256.
7. Rolfe R.D. *Interactions among microorganisms of the indigenous intestinal flora and their influence on the host // Rev. Infect. Dis.* — 1984. — Vol. 6, Suppl 1. — S. 73-79.
8. Saavedra J.M., Tsherina A. *Human studies with probiotics and prebiotics: clinical implication // Br. J. Nutr.* — 2002. — 87(2). — 241-46.
9. Topping D.I., Clifton P.M. *Short-Chain Fatty Acids and Human Colonic Function: Roles of Resistant Starch and Nonstarch Polysaccharides // Physiological Reviews.* — 2001. — Vol. 81, № 3. — P. 1031-1064.
10. Бельмер С.В. *Антибиотикассоциированный дисбактериоз кишечника // РМЖ.* — 2004. — № 12. — С. 3-6.
11. Бельмер С.В. *Применение пребиотиков для профилактики и лечения нарушений микрофлоры у детей: Уч.-метод. реком.* — К., 2006. — 24 с.
12. Беляев И.М. *Иммунная система слизистых // Иммунология.* — 1997. — № 4. — С. 7-13.
13. Бережний В.В., Крамарев С.О., Шунько Є.Є., Мартинюк В.Ю., Янковський Д.С., Димент Г.С. *Мікроекологічні порушення у дітей і сучасні можливості підвищення ефективності їхньої корекції // Здоров'я жінки.* — 2002. — № 4(12). — С. 79-92.
14. Бережной В.В., Крамарев С.А., Шунько Е.Е., Янковский Д.С., Дымент Г.С. *Микрофлора человека и роль современных пробиотиков в ее регуляции // Здоровье женщины.* — 2004. — № 1(17). — С. 134-139.
15. Воробьева Л.И. *Пропионовокислые бактерии.* — 1999. — 300 с.

16. Гунько Е.Е., Тищенко В.А., Ралдохіна Л.Г. та ін. Застосування пробіотики Симбітер для профілактики та корекції порушень мікробіоценозу у новонароджених: Метод. реком. — К., 2001. — 20 с.
17. 36. пр. наук.-практ. конф. «Роль пробіотиків в охороні здоров'я матері та дитини» / Під ред. акад. НАН та АМН України, професора О.М. Лук'янової. — К., 2006. — 56 с.
18. Каширська Н. Значення пробіотиків і пребіотиків у регуляції кишкової мікрофлори // Медицина світу. Спец. випуск: Педіатрія. — 2001. — С. 51-54.
19. Droy M.T., Drouet Y., Geraud G., Schatz B. Кишечная цитопротекция // Gastroenterol. Clin. Biol. — 1985. — 9(12). — 37-44.
20. Коваленко Г.Б. Ефективність комплексної дієто-пробіотикотерапії (Симбітер) у дітей з важкими формами алергодерматозів // Праці ІІ конф. Асоціації дитячих лікарів України. — К., 1998. — С. 102-104.
21. Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков // Детские инфекции. — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 63-68.
22. Костюк О.П., Чернышева Л.И., Волоха А.П. Физиологические и терапевтические свойства лактобактерий // Педиатрия. — 1998. — № 1. — С. 71-76.
23. Лопатина Т.К., Бляхер М.С., Николаенко В.Н. и др. Иммуномодулирующее действие препаратов — эубиотиков // Вестник РАМН. — М.: Медицина, 1997. — № 3. — С. 30-34.
24. Лыкова Е.А., Мурашова А.О., Бондаренко В.М. и др. Нарушение микрофлоры кишечника и иммунитета у детей с аллергическими дерматитами и их коррекция // Рос. педиатр. журнал. — 2000. — № 2. — С. 20-24.
25. Мазанкова Л.Н. и др. Иммунобиологическое действие пробиотиков при кишечных инфекциях у детей // Consilium medicum. Экстравыпуск. — 2005. — С. 9-15.
26. Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А., Майкова И.Д. Пробиотики и иммунитет (концепция иммунобиологической терапии) // Consilium medicum. Экстравыпуск. — 2007. — С. 16-19.
27. Мазанкова Л.Н., Шевелева С.А., Лыкова Е.А. Пробиотики на современном этапе — клинические подходы и области применения: Пособие для врачей. — М., 2005. — 40 с.
28. Мартинюк В.Ю., Козачук В.Г., Майструк О.А., Сохно Т.О., Науменко Н.В. Досвід застосування пробіотики «Симбітер» при корекції біоценозу у дітей з церебральним паралічем // Соціальна педіатрія. — К., 2001. — Вип. 1. — С. 395-398.
29. Музыка Н.М., Денисова М.Ф., Лисяня Т.О. Застосування мультикомпонентного пробіотики Симбітер у лікуванні хронічних гепатитів у дітей // Перинатол. і педіатр. — 2003. — № 4. — С. 80-81.
30. Saavedra Jose M. Пробиотики и детское здоровье // Гнездо. — 2000. — № 9. — С. 7-8.
31. Руш К., Руш Ф. Микробиологическая терапия. — М.: Арнебия, 2003.
32. Усенко Д.В. Пробиотики в профилактике и лечении инфекционных заболеваний у детей // Фарматека. — 2007. — № 17(151). — С. 68-70.
33. Хавкин А.И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет // РМЖ. — 2003. — Т. 11, № 3. — С. 122-126.
34. Хавкин А.И. Нарушения микроэкологии кишечника. Принципы коррекции: Метод. реком. — М., 2004. — 40 с.
35. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Имунная система желудочно-кишечного тракта: особенности строения и функционирования в норме и при патологии // Иммунология. — 1997. — № 5. — С. 4-7.
36. Хендерсон Д. Патофизиология органов пищеварения. — СПб.: Невский диалект, 2001. — 286 с.
37. Цой И.Г., Сапаров А.С., Тимофе-ева И.К. Иммуностимулирующее действие лактобактерий на цитотоксичность естественных клеток киллеров и продукцию интерферона // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунол. — 1994. — № 6. — С. 112-113.
38. Шевелева С.А. Пробиотики, пребиотики и пробиотические продукты // Вопросы питания. — 1999. — № 2. — С. 32-40.
39. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание: В 3 т. — М., 1998. — Т. 2: Социально-экологические и клинические последствия дисбаланса микробной экологии человека и животных. — 420 с.

40. Шендеров Б.А. *Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека* // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 1998. — Т. 7, № 1. — С. 61-65.
41. Шунько Е.Е., Краснова Ю.Ю., Янковский Д.С., Дымент Г.С. и др. *Использование мультипробиотика «Симбітер» в лечении новорожденных с перинатальной патологией* // *Здоровье женщины.* — 2005. — № 3(8). — С. 95-97.
42. Шунько Є.Є. та ін. *Застосування пробіотику «Симбітер» для профілактики корекції порушень мікробіоценозу у новонароджених: Метод. реком.* — К., 2001. — 12 с.
43. Шунько Є.Є., Тіщенко В.А., Ролдухіна Л.Г., Янковський Д.С., Димент Г.С. *Застосування пробіотику Симбітер для профілактики та корекції мікробіоценозу у новонароджених: Метод. реком.* — К., 2001. — 20 с.
44. Янковский Д.С. *Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления.* — К.: Эксперт ЛТД, 2005. — 362 с.
45. Янковский Д.С., Бережной В.В., Дымент Г.С. *Перспективы использования пропионовокислых бактерий в составе пробиотиков* // *Соврем. педиатрия.* — 2004. — № 1(2). — С. 111-118.
46. Янковский Д.С., Дымент Г.С. *Пробиотики — лекарства XXI столетия* // *Здоров'я України.* — 2006. — № 7(140). — С. 1-11.