

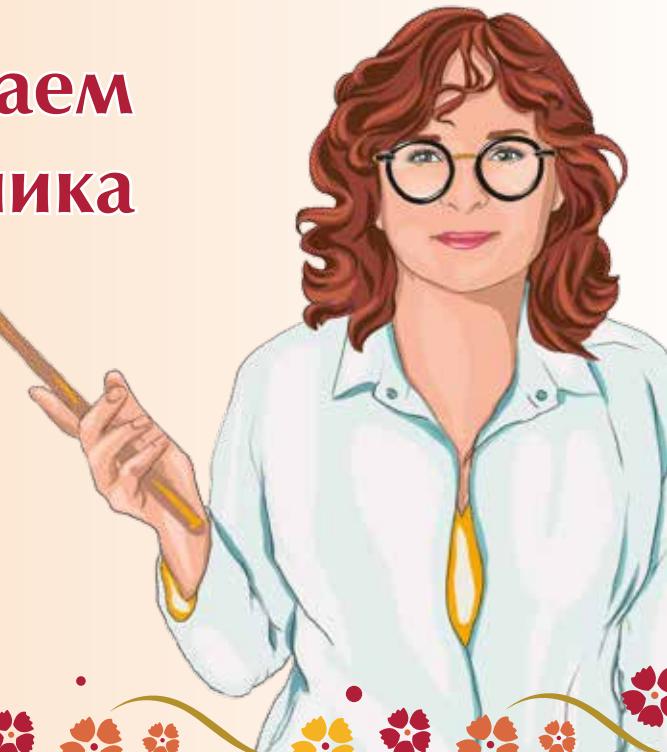
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

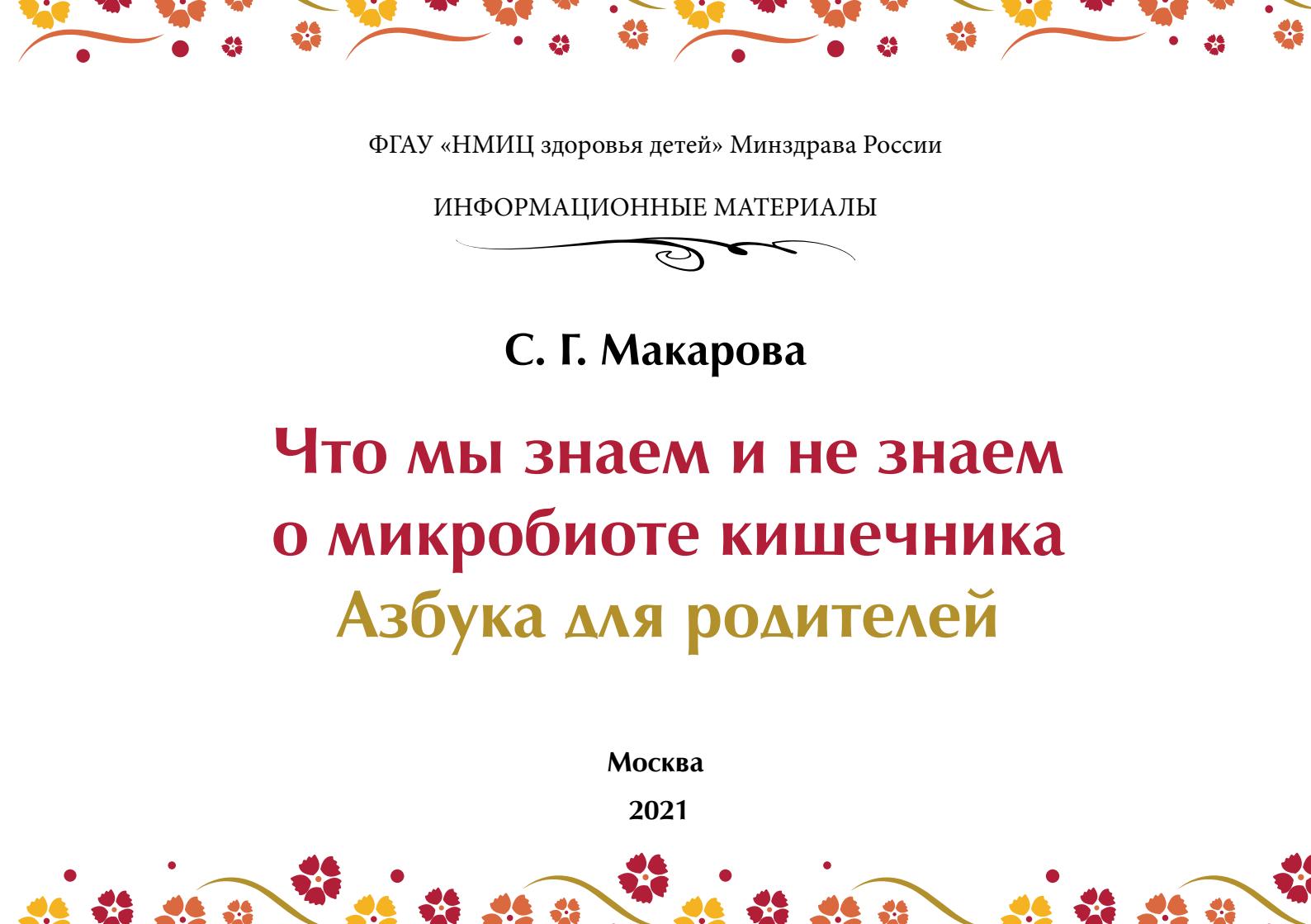
Макарова С. Г.

Что мы знаем и не знаем о микробиоте кишечника

АзБУКА
ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ

Москва, 2021





ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

С. Г. Макарова

Что мы знаем и не знаем о микробиоте кишечника Азбука для родителей

Москва

2021

УДК 616.34-008.87-053.2

ББК 57.334.133

M15

M15

Макарова, С. Г.

Что мы знаем и не знаем о микробиоте кишечника. Азбука для родителей / С. Г. Макарова. — М.: «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 2021. — 64 с. — (Информационные материалы).

ISBN 978-5-6046352-1-6

Состояние микробиоценоза кишечника оказывает существенное влияние на здоровье ребенка, развитие его иммунной системы, включая формирование пищевой толерантности и устойчивости к инфекциям. В последние годы открыты «новые» функции кишечной микробиоты – ее влияние на обменные процессы, состояние нервной системы. В книге освещен широкий круг вопросов, связанных с кишечной микробиотой, – основные вехи в истории ее изучения, этапы формирования микробиоты у ребенка, новые научные данные и современные представления о ее составе и многообразных функциях. Обсуждаются и различные практические вопросы.

Книга предназначена родителям, врачам-педиатрам, медицинским сестрам, студентам высших и средних медицинских учебных заведений.

УДК 616.34-008.87-053.2

ББК 57.334.133

ISBN 978-5-6046352-1-6



9 785604 635216

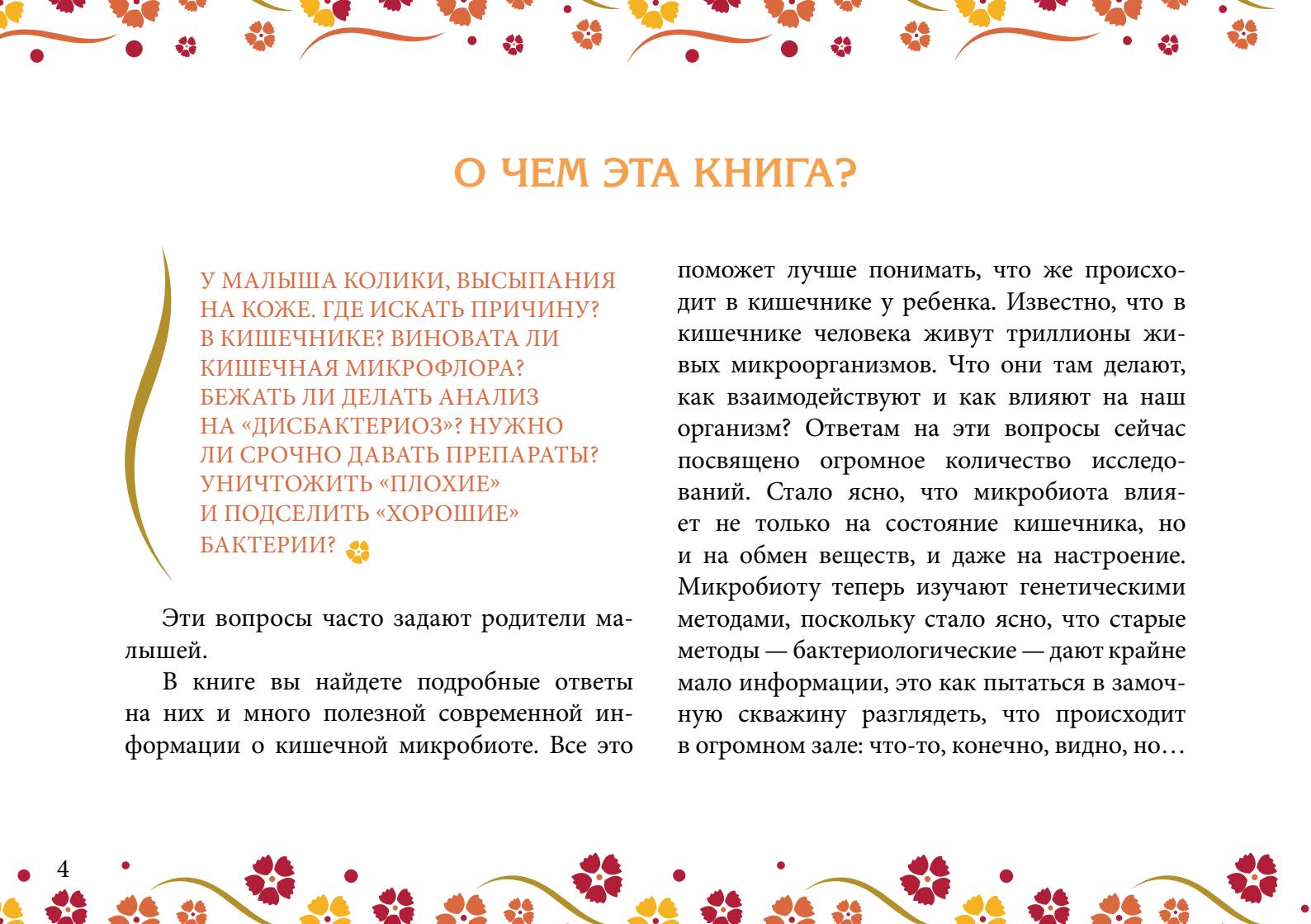
© Макарова С.Г., 2021

© ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 2021



СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|----|
| О чём эта книга? | 4 |
| Начнем с начала | 7 |
| Есть ли жизнь без микробов? | 8 |
| Исследования на безмикробных животных | 12 |
| «Гигиеническая» гипотеза | 14 |
| Эврика! Мы нашли новый орган! | 16 |
| А всё ли мы видели? И всё ли мы можем? | 18 |
| Глобальный проект «микробиом человека» и новый взгляд на наших маленьких «компаньонов» | 21 |
| Что может микробиота? | 25 |
| Микробиота и ожирение | 31 |
| Вирусы – полноправная часть «населения» нашего кишечника | 35 |
| Как же происходит развитие кишечной микробиоты у ребенка? | 38 |
| Грудное молоко как «живая материя» и «золотой стандарт» | 42 |
| Ответы на самый важный вопрос — «Что делать?» | 47 |
| Наши друзья — симбиотики, пробиотики, пребиотики, синбиотики, постбиотики — кто они? | 50 |
| Использование про-, пре- и постбиотиков в продуктах детского питания | 61 |
| Вместо заключения | 62 |



О ЧЕМ ЭТА КНИГА?

У МАЛЫША КОЛИКИ, ВЫСЫПАНИЯ НА КОЖЕ. ГДЕ ИСКАТЬ ПРИЧИНУ? В КИШЕЧНИКЕ? ВИНОВАТА ЛИ КИШЕЧНАЯ МИКРОФЛОРЫ? БЕЖАТЬ ЛИ ДЕЛАТЬ АНАЛИЗ НА «ДИСБАКТЕРИОЗ»? НУЖНО ЛИ СРОЧНО ДАВАТЬ ПРЕПАРАТЫ? УНИЧТОЖИТЬ «ПЛОХИЕ» И ПОДСЕЛИТЬ «ХОРОШИЕ» БАКТЕРИИ? 

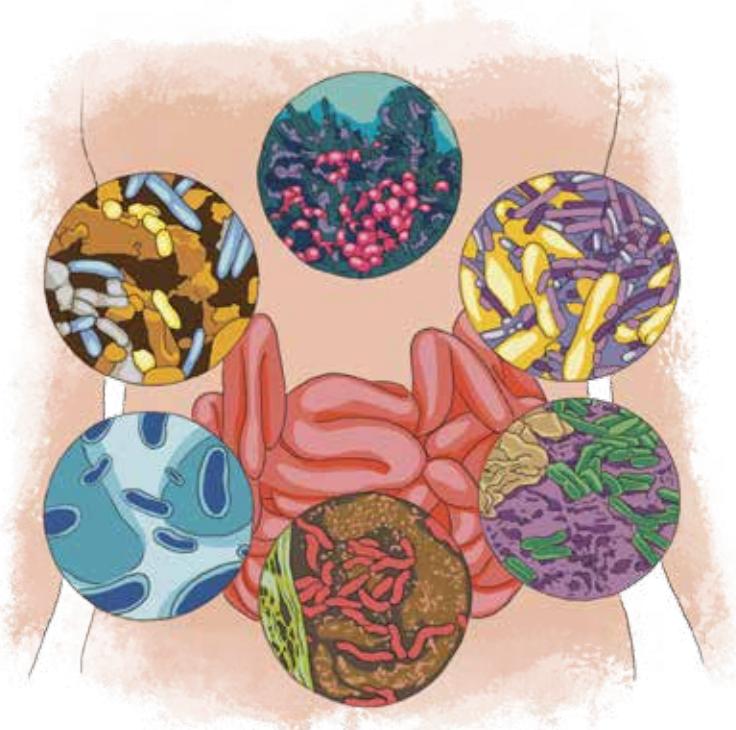
Эти вопросы часто задают родители малышей.

В книге вы найдете подробные ответы на них и много полезной современной информации о кишечной микробиоте. Все это

поможет лучше понимать, что же происходит в кишечнике у ребенка. Известно, что в кишечнике человека живут триллионы живых микроорганизмов. Что они там делают, как взаимодействуют и как влияют на наш организм? Ответам на эти вопросы сейчас посвящено огромное количество исследований. Стало ясно, что микробиота влияет не только на состояние кишечника, но и на обмен веществ, и даже на настроение. Микробиоту теперь изучают генетическими методами, поскольку стало ясно, что старые методы — бактериологические — дают крайне мало информации, это как пытаться в замочную скважину разглядеть, что происходит в огромном зале: что-то, конечно, видно, но...

Идея книги родилась после моего очередного выступления на научной конференции, где я рассказывала о микробиоте у детей, о современном состоянии проблемы. Изучение микробиоты человека генетическими методами перевернуло наши представления о ее составе, функциях, а также о количестве населяющих нас микроорганизмов. Мы с коллегами обсуждали роль микробиоты при ожирении и аутизме у детей. Конечно, речь шла и о том, как сложно формируется микробиота у ребенка на протяжении жизни, о ранних факторах, влияющих на этот процесс, и возможности влияния на нее питанием.

Были вопросы. Один из них подвиг меня на написание этой книги: «Нужно ли сначала "заселить" микробиоту, а потом ее "кормить"?»



Друзья, вопрос типичен тем, что отражает механистическое, очень узкое и устаревшее, но в то же время очень «живучее» представление о микробиоценозе кишечника. Попытки примитивно манипулировать кишечной микробиотой ушли в прошлое, поскольку оказались не эффективны. «Заселение» кишечника определенными видами микроорганизмов в процессе развития ребенка обусловлено отчасти генетически, отчасти ранними факторами, воздействующими на ребенка еще до рождения, в родах, сразу после рождения, особенностями питания, в том числе питания матери. В результате микроорганизмы, «заселившие» кишечник ребенка первыми, получают пожизненный «пропуск» от иммунной системы. Поэтому «выселить» их и «заселить» других без определенного вреда для

микробной экосистемы попросту невозможно. Всё гораздо сложнее в отношениях между десятками триллионов микроорганизмов между собой и нашим организмом.

Но да, возможности некоторого влияния есть — пробиотики, пребиотики и постбиотики.

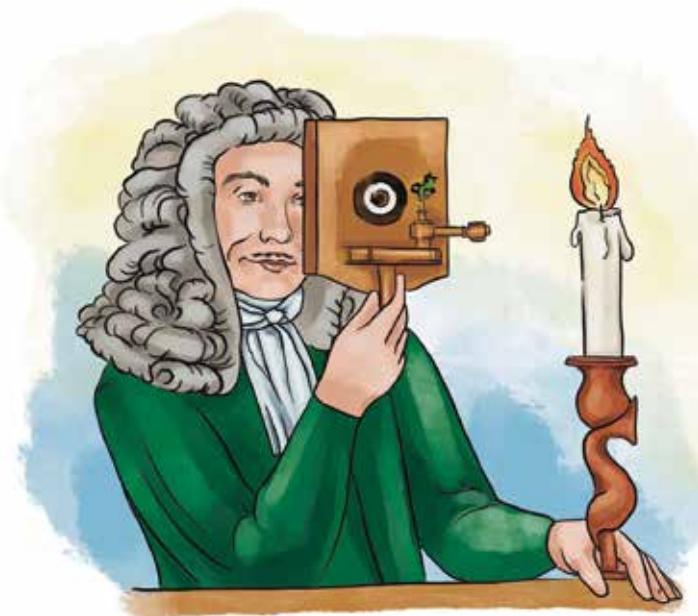
И ДА! НЕ НУЖНО ДЕЛАТЬ
АНАЛИЗ НА «ДИСБАКТЕРИОЗ»!
ВО МНОГИХ СТРАНАХ ОТ НЕГО
СОВСЕМ ОТКАЗАЛИСЬ
ИЗ-ЗА ТОГО, ЧТО ОН ДАЕТ
ОЧЕНЬ МАЛО ИНФОРМАЦИИ
И НЕ ПОЗВОЛЯЕТ ОЦЕНİТЬ
РЕАЛЬНУЮ СИТУАЦІЮ. 

Для того чтобы вы могли вникнуть в проблему более глубоко, начнем с самого начала.

НАЧНЕМ С НАЧАЛА

В 1674 году нидерландский исследователь Антони ван Левенгук придумал микроскоп. В первом простейшем микроскопе использовалась всего одна линза, по сути, он представлял собой простое увеличительное стекло. Но поскольку сделанные Левенгуком линзы были очень высокого качества, они могли увеличивать объекты в 100 или даже в 300 раз.

Работать с таким микроскопом было не совсем удобно, но увлеченный ученый стал изучать под ним всё, что ему было интересно. В результате он смог сделать с помощью своих микроскопов важные открытия. В те времена было мало известно о строении органов человека. С помощью своих линз





Левенгук обнаружил, что кровь состоит из множества крошечных частиц — эритроцитов, а мышечная ткань — из тончайших волокон. Положив под микроскоп фекалии человека, он обнаружил мельчайшие существа разной формы — бактерии, и был потрясен своим наблюдением.

Им была выдвинута смелая по тем временам гипотеза о том, что в желудочно-

кишечном тракте человека живут микроорганизмы. С тех пор прошло более 340 лет. Всё это время изучались самые разные бактерии тела человека. Микроорганизмы были обнаружены не только в кишечнике, но и на коже, и в дыхательной системе. Исследования показали, что многие бактерии очень важны для здоровья человека, присутствие некоторых — нежелательно.

ЕСТЬ ЛИ ЖИЗНЬ БЕЗ МИКРОБОВ?

В развитии теории полезной микробиологии необходимо отдать должное нашему соотечественнику — лауреату Нобелевской премии Илье Мечникову. В книге «Этюды о природе человека», изданной в 1903 году, он описывает первые опыты на безмикроб-

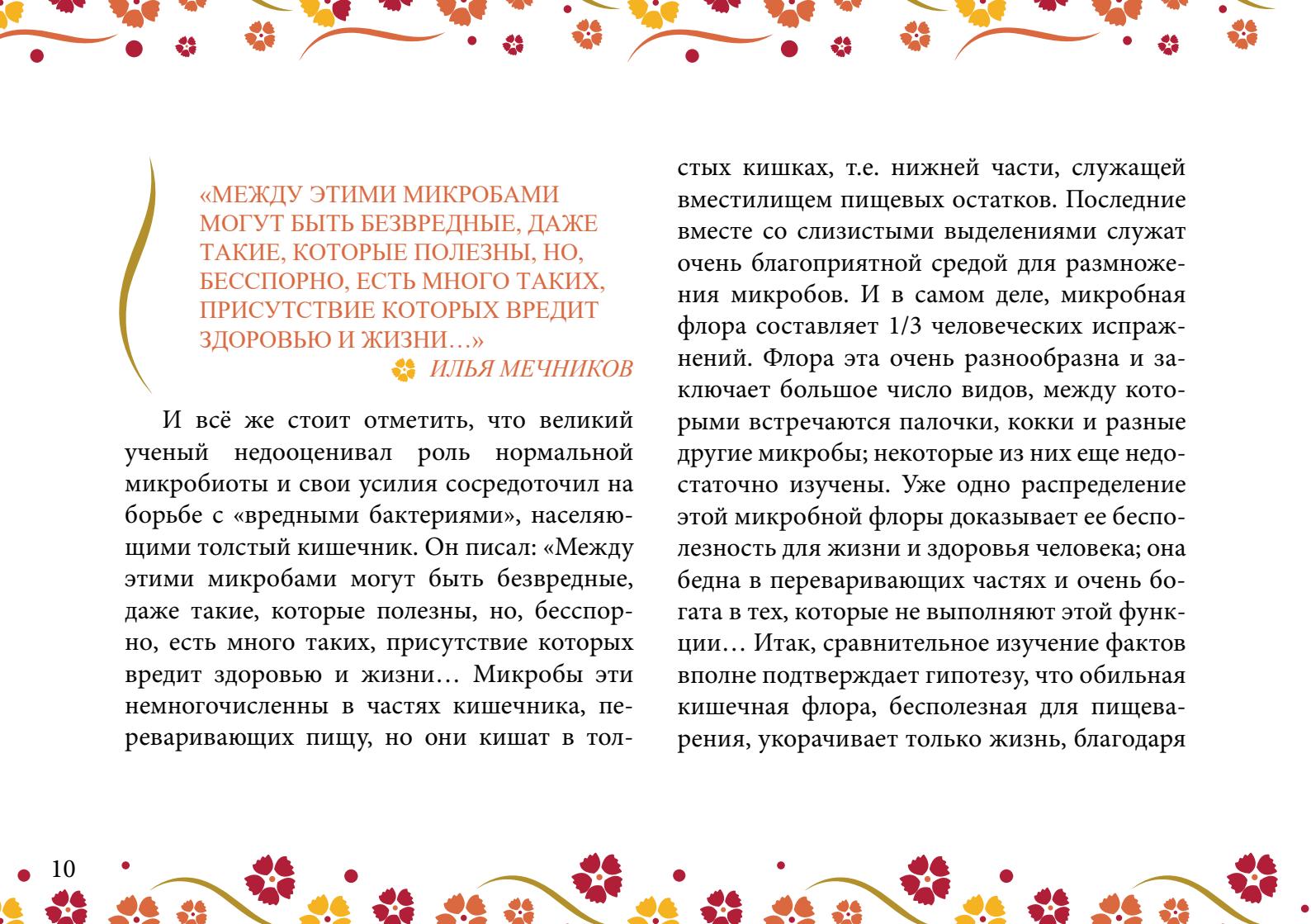
ных животных: «Шотелиус впервые выполнил такой опыт.... Он выводил цыплят в клетке, для этого специально приготовленной. Цыплята вылуплялись из яиц и жили несколько недель; но, не заключая микробов внутри своего тела и питаясь одной

стерилизованной пищей, они, вместо того, чтобы прибавляться в весе, худели и впадали в крайний маразм (*Прим. авт. — крайнее истощение*).

Когда Шотелиус прибавлял бактерии к пище этих кахектических цыплят, последние немедленно поправлялись и возвращались к нормальному состоянию».

Мечников приводит опыт своей жены, работавшей в институте Пастера: «Аналогичный опыт был сделан г-жею Мечниковой над головастиками лягушки; выкормленные в сосуде с хлебом, заключающим микробы, они развивались нормально; когда же выращивание производилось при полном отсутствии микробов, то головастики хотя и жили в течение месяцев, но были кахектическими и останавливались в своем развитии».





«МЕЖДУ ЭТИМИ МИКРОБАМИ
МОГУТ БЫТЬ БЕЗВРЕДНЫЕ, ДАЖЕ
ТАКИЕ, КОТОРЫЕ ПОЛЕЗНЫ, НО,
БЕСПОРНО, ЕСТЬ МНОГО ТАКИХ,
ПРИСУТСТВИЕ КОТОРЫХ ВРЕДИТ
ЗДОРОВЬЮ И ЖИЗНИ...»

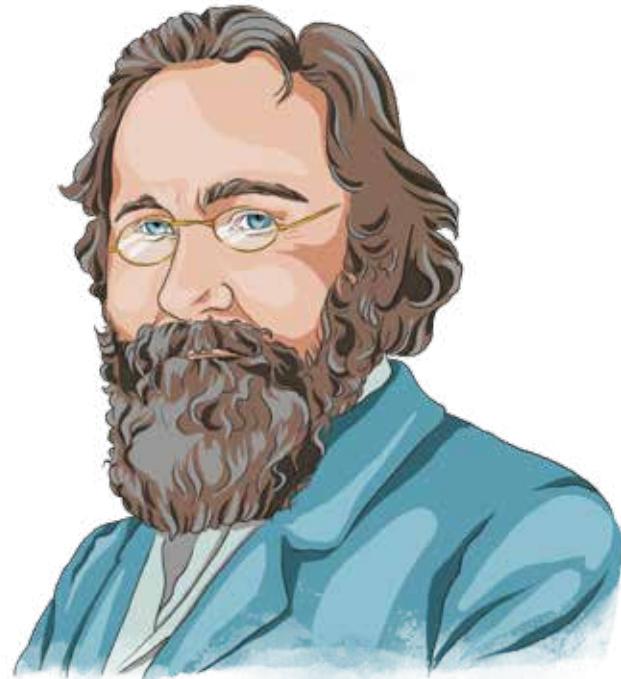
 ИЛЬЯ МЕЧНИКОВ

И всё же стоит отметить, что великий ученый недооценивал роль нормальной микробиоты и свои усилия сосредоточил на борьбе с «вредными бактериями», населяющими толстый кишечник. Он писал: «Между этими микробами могут быть безвредные, даже такие, которые полезны, но, бесспорно, есть много таких, присутствие которых вредит здоровью и жизни... Микрофлора эти немногочисленны в частях кишечника, переваривающих пищу, но они кишат в тол-

стых кишках, т.е. нижней части, служащей вместе со слизистыми выделениями служат очень благоприятной средой для размножения микробов. И в самом деле, микробная флора составляет 1/3 человеческих испражнений. Флора эта очень разнообразна и заключает большое число видов, между которыми встречаются палочки, кокки и разные другие микробы; некоторые из них еще недостаточно изучены. Уже одно распределение этой микробной флоры доказывает ее бесполезность для жизни и здоровья человека; она бедна в переваривающих частях и очень богата в тех, которые не выполняют этой функции... Итак, сравнительное изучение фактов вполне подтверждает гипотезу, что обильная кишечная флора, бесполезная для пищеварения, укорачивает только жизнь, благодаря

микробным ядам, ослабляющим благородные элементы и усиливающим фагоциты».

Возможно, то устаревшее, но очень «живучее» представление, о котором я уже писала, которое и заключается в идеи сначала «очистить», «элиминировать», «убить» ненужные бактерии, а потом заселить нужными, как раз имеет глубокие исторические корни. Это «обратная сторона медали» учения И.И. Мечникова, которая отражает те акценты, которые в свое время расставил великий ученый. Возможно, что именно эти положения И.И. Мечникова оставили такой долгий след в нашем понимании проблемы дисбактериоза, в результате чего именно российские врачи, в отличие от врачей всего мира, продолжают упорно «лечить» дисбактериоз и «корректировать» микробиоту методами «санации».





ИССЛЕДОВАНИЯ НА БЕЗМИКРОБНЫХ ЖИВОТНЫХ

Новый виток исследований роли кишечной микробиоты для роста и развития начался с разработкой технологических подходов к выращиванию стерильных линий экспериментальных животных. В конце 1940-х годов американский ученый Дж. Рейнис с сотрудниками после разработки полноценных стерильных диет и аппаратуры доказал, что можно создать искусственные условия для развития и размножения стерильных животных.

Использование стерильных животных в различных областях экспериментальной биологии и медицины оказалось чрезвычайно плодотворным и привело к формированию в 1960-х годах самостоятельной научной дисциплины — **гнотобиологии**.

ГНОТОБИОЛОГИЯ (ГРЕЧ. GNOTOS — УКАЗАННЫЙ, ИЗВЕСТНЫЙ + БИОЛОГИЯ; СИН. ГНОТОБИОТИКА) — ОТРАСЛЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ, ЗАНИМАЮЩАЯСЯ ПОЛУЧЕНИЕМ И ВЫРАЩИВАНИЕМ СТЕРИЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ, А ТАКЖЕ ЖИВОТНЫХ, МИКРОФЛОРЫ КОТОРЫХ СОСТОИТ ИЗ ТОЧНО ИЗВЕСТНЫХ ОДНОГО ИЛИ НЕСКОЛЬКИХ ВИДОВ МИКРООРГАНИЗМОВ, С ЦЕЛЬЮ ИЗУЧЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ И ФОРМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МИКРОБА С МАКРООРГАНИЗМОМ.

В СССР первая лаборатория гнотобиологии была создана в 1966 году в Институте эпидемиологии и микробиологии Академии медицинских наук СССР.

В экспериментах на гнотобионтных животных было показано, что при отсутствии бактерий у животных не происходит нормальное формирование органов иммунного ответа, практически в 10 раз снижается число клеток, производящих иммуноглобулины, нарушен и противоинфекционный иммунный ответ и формирование пищевой толерантности.

В результате стало ясно, что контакт с микробами после рождения абсолютно необходим для запуска финальных стадий созревания иммунного ответа.



«ГИГИЕНИЧЕСКАЯ» ГИПОТЕЗА

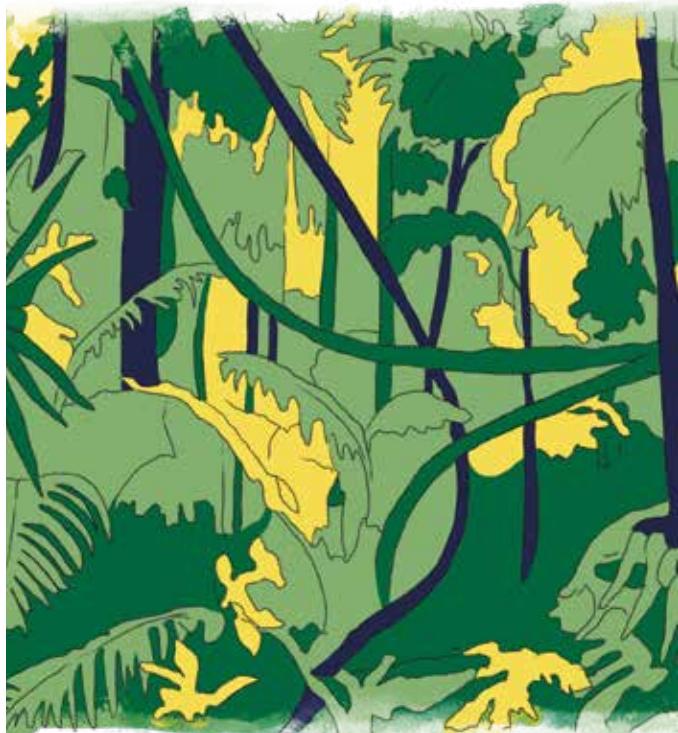
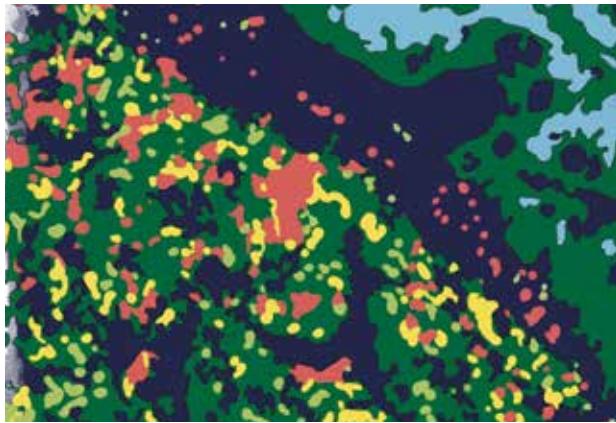
В 1989 году Дэвид Страчан (David Strachan) сформулировал «гигиеническую гипотезу» как объяснение кажущегося парадоксальным явления — связи между размером семьи и/или гигиеной и предрасположенностью к аллергическим заболеваниям: при равных других условиях оказалось, что чем больше семья и, соответственно, больше контактов с инфекционным фактором, тем меньше дети страдают аллергическими заболеваниями. В результате было высказано предположение о том, что контакт с микробами в раннем возрасте «отвлекает» иммунную систему от непатогенных антигенов окружающей среды, что снижает уровень аллергической сенсибилизации. Эта гипотеза в первозданном виде себя не оправдала,

но дала толчок огромному количеству исследований в области связи бактерий и иммунного ответа. Сейчас эта теория трансформировалась в теорию «многообразия кишечной микробиоты» и теорию «старых друзей». Поскольку было показано, что ключевую роль в формировании иммунного ответа играют не патогенные бактерии, а нормальная симбионтная микробиота, оказалось, что чем разнообразнее защитная флора, тем меньше дети и взрослые страдают различными заболеваниями.

Широкое использование наружных асептических средств не только уничтожает патогенные бактерии, но и существенно обедняют симбионтную флору кожи. Огромный вред кишечной микробиоте наносит

неоправданное применение антибиотиков и энтеросептиков. Но мыть руки, конечно, нужно, как и применять антибиотики при наличии показаний.

На рисунке вы видите «микробный пейзаж» кишечника и джунгли Амазонки — и та и другая экосистема находятся в состоянии нестабильного равновесия.



ЭВРИКА! МЫ НАШЛИ НОВЫЙ ОРГАН!



На рубеже XXI века сформировалось представление о микробиоте организма человека как о еще одном органе, покрывающем в виде чулка кишечную стенку, другие слизистые оболочки и кожу человека. Оставаясь невидимым, этот «орган» весит около 2 кг и насчитывает порядка 10^{14} клеток микроорганизмов, что на один-два порядка превышает число собственных клеток организма-хозяина, то есть клеток самого человека.

Все эти микробные организмы находятся в сложном взаимоотношении между собой и организмом человека — метаболизм бактерий встроен в метаболические пути человека, в регуляцию его иммунного ответа, нервной и эндокринной системы.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕРМИНЫ

МИКРОБИОТА (ИЛИ МИКРОБИОЦЕНОЗ) — ЭКОЛОГИЧЕСКОЕ СООБЩЕСТВО КОММЕНСАЛЬНЫХ СИМБИОТИЧЕСКИХ (ЖИВУЩИХ С ЧЕЛОВЕКОМ) МИКРООРГАНИЗМОВ, НАСЕЛЯЮЩИХ РАЗЛИЧНЫЕ «ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ НИШИ» МАКРООРГАНИЗМА.

МИКРОБИОМ — ТЕРМИН, ВОЗНИКШИЙ С РАЗВИТИЕМ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОБИОТЫ, ПОДРАЗУМЕВАЕТ СОВОКУПНОСТЬ ВСЕХ ГЕНОВ МИКРОБИОТЫ, ИХ «КОЛЛЕКТИВНЫЙ ГЕНОМ».

МИКРОБИОТОП (ОТ МИКРО-, БИО- И ГРЕЧ. TOPOS — МЕСТО) — МЕСТООБИТАНИЕ В МАКРООРГАНИЗМЕ НАХОДЯЩИХСЯ В БИОЛОГИЧЕСКОМ РАВНОВЕСИИ СООБЩЕСТВ МИКРООРГАНИЗМОВ. МИКРОБИОТОП (В ОТЛИЧИЕ ОТ БИОТОПА) — ВРЕМЕННАЯ ЕДИНИЦА, ЯВЛЯЕТСЯ ПРОДУКТОМ ВОЗДЕЙСТВИЯ СИЛ ЭКОСИСТЕМЫ И МОЖЕТ БЫТЬ ЛЕГКО РАЗРУШЕН ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЖИВЫХ ОРГАНИЗМОВ ИЛИ ВНЕШНИХ ФАКТОРОВ.



А ВСЁ ЛИ МЫ ВИДЕЛИ? И ВСЁ ЛИ МЫ МОЖЕМ?

Однако буквально до недавнего времени микробиоту изучали старыми методами. Использовали в основном культуральный метод, то есть «высевали» бактерии на различные питательные среды (специально приготовленные составы для выращивания различных бактерий в лабораторных условиях), выращивали «культуры клеток», изучали их свойства и рассматривали под микроскопом. На основании этих исследований сформировались определенные представления о ее «нормальном» составе и предпринимались попытки «коррекции» микробиоты. И действительно, под действием различных факторов мы видели, что количество некоторых

бактерий может уменьшаться или увеличиваться. Собственно, в этот период и сформировались довольно примитивные представления о том, что мы можем легко изменить кишечный биоценоз в желаемом направлении.

Но уже тогда, в 90-е годы прошлого столетия, у врачей возникло понимание, что «что-то здесь не так».

Во-первых, показатели анализов на «дисбактериоз» более половины абсолютно здоровых детей не укладывались в ту «норму», которую предлагали микробиологи. И наоборот — при выраженных нарушениях у ребенка мы почему-то видели «норму» микробиоты.

Во-вторых, попытки механистически «улучшить» микробиоту редко приводили к желаемому результату или давали временный эффект. У меня до сих пор есть анализы детей, многократно получавших бактериофаги, но микробиота снова возвращалась к тем же показателям. Кандидатская диссертация, которую я делала под руководством моего учителя профессора К.С. Ладодо и академика РАН М.Н. Волгарева, в то время директора НИИ питания, и защитила в 1992 году, называлась «Диетическая коррекция дисбактериоза кишечника при пищевой аллергии у детей раннего возраста». Специальной целенаправленной коррекции микробиоты мы не проводили и как раз в этом исследовании показали, что микробиота сама постепенно нормализуется, если убрать причинный фактор нарушений — пищевой аллерген.





Тем не менее привычка списывать все симптомы на дисбактериоз у врачей сохранилась, и нередко родители обращаются на прием именно с такими жалобами: «Здравствуйте, у ребенка дисбактериоз». Хотя в настоящее время всем ясно, что дисбактериоз, или дисбиоз — это не диагноз и не симптом, а состояние дисбаланса микробиоты, возникающее на фоне каких-либо нарушений в организме. Эти нарушения и нужно искать и диагностировать. А анализ на «дисбактериоз» нам нисколько в этом не помогает.

С тех пор прошло много лет, и, как я уже упомянула, микробиоту начали изучать новыми методами, генетическими.

Эти методы позволили получить совершенно новые научные данные о составе микробиоты, которые практически полностью заставили нас пересмотреть наши представления о микробиоте, в том числе микробиоценозе кишечника.

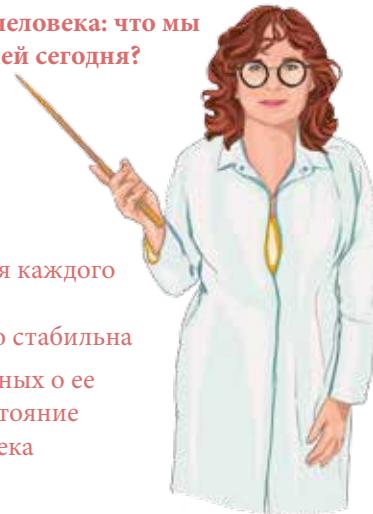
ГЛОБАЛЬНЫЙ ПРОЕКТ «МИКРОБИОМ ЧЕЛОВЕКА» И НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА НАШИХ МАЛЕНЬКИХ «КОМПАНЬОНОВ»

Итак, с появлением новых методик мы узнали много нового. Основной прорыв был сделан на основе результатов глобального проекта «Human Microbiome Project». Все новости проекта постоянно освещались в открытом доступе на специальном сайте: <http://commonfund.nih.gov/hmp/>

В ходе выполнения исследований оказалось, что мы вообще НИЧЕГО не знали об огромной части миробиоценоза. Более 90% бактерий, населяющих кишечник, не росли на тех средах, которые им «предлагали» в лабораторных условиях на протяжении десят-

Микробиота человека: что мы знаем о ней сегодня?

- ❖ Огромна
 - ❖ Разнообразна
 - ❖ Уникальна для каждого человека
 - ❖ Относительно стабильна
- Всё больше данных о ее влиянии на состояние здоровья человека



ков лет. То есть наши представления о составе микробиоты кишечника и наши методы коррекции мы пытались сформировать на основе знаний о 10% представителей кишечного биоценоза. На самом деле — меньше, но об этом речь немного позже. Разновидностей бактерий оказалось в десятки раз больше, чем нам представлялось ранее. Сразу стало ясно, почему не всё получалось и почему понятие «нормы» микробиоты не всегда соответствовало клиническим проявлениям, и почему анализ на «дисбактериоз», в котором анализируется десяток разновидностей бактерий, можно сравнить с «замочной скважиной», через которую невозможно разглядеть, что реально происходит с кишечной микробиотой.

При применении генетических методов идентификации микроорганизмов были об-

наружены новые виды бактерий, не описанные ранее. А еще часть бактерий идентифицировалась неверно, в связи с чем некоторые классификации были пересмотрены.

Именно при помощи генетических методов было установлено, что число микробных организмов примерно на порядок превышает количество клеток самого человека. Другими словами, не более 10% клеток, которые входят в состав биоценоза нашего организма, являются собственно человеческими. Остальные 90% клеток принадлежат бактериям, населяющим различные биотопы человека. Объем генетической информации, которую несут бактерии микробиоценоза в целом, более чем в 100 раз превышает набор генов человека.

Родилась даже такая шутка: «А сколько в человеке собственно человека?»

Сколько в человеке собственно человека?



Человеческий геном
23 000 генов



Наконец, помимо бактерий, микробиоценоз человека включает грибы, вирусы и простейшие, которые более или менее постоянно обитают на теле и в теле человека

и тоже являются представителями нашей симбионтной флоры и фауны. Состояние организма человека, питание и окружающая среда в значительной степени сказываются



на микробиоценозе. Микробные сообщества, в свою очередь, определяют иммунитет и устойчивость к инфекциям и влияют на здоровье человека через различные процессы, связанные со всеми видами обмена веществ.

Организм человека на современном уровне знаний рассматривается как «суперорганизм», т.е. совокупность большого количества живых существ, функционирующих как единое целое.

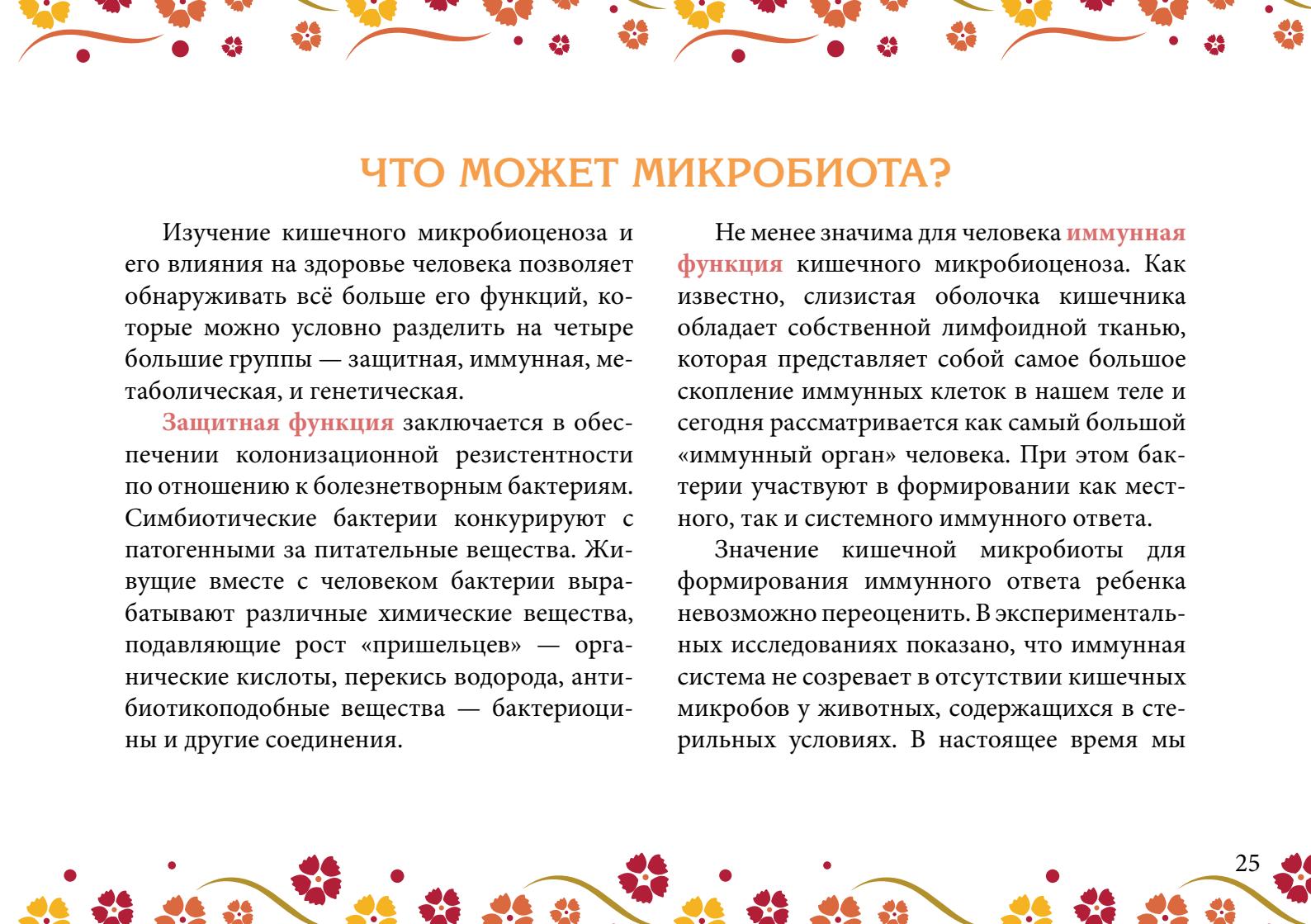
Изучение микробиоценозов различных областей (биотопов) человеческого тела показало, что кишечный биоценоз обладает как наибольшим разнообразием по количеству видов, так и наибольшими индивидуальными различиями.

Новые данные о составе микробиоценоза человека позволили открыть и новые его функции — с появлением новых методов

исследования и изучением новых представителей кишечного биоценоза появляются научные данные о роли микробного метаболизма в развитии хронической патологии, такой как метаболический синдром, диабет, атеросклероз.

В последние годы появились новые данные о связи кишечного биоценоза не только с состоянием желудочно-кишечного тракта, но и с развитием аллергических и аутоиммунных заболеваний, а также с болезнями сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом, ожирением, злокачественными новообразованиями. Связь кишечной микробиоты с функциями мозга мы обсудим отдельно.

Подытожу: кишечная микробиота в настоящее время рассматривается в качестве важнейшего фактора здоровья человека.



ЧТО МОЖЕТ МИКРОБИОТА?

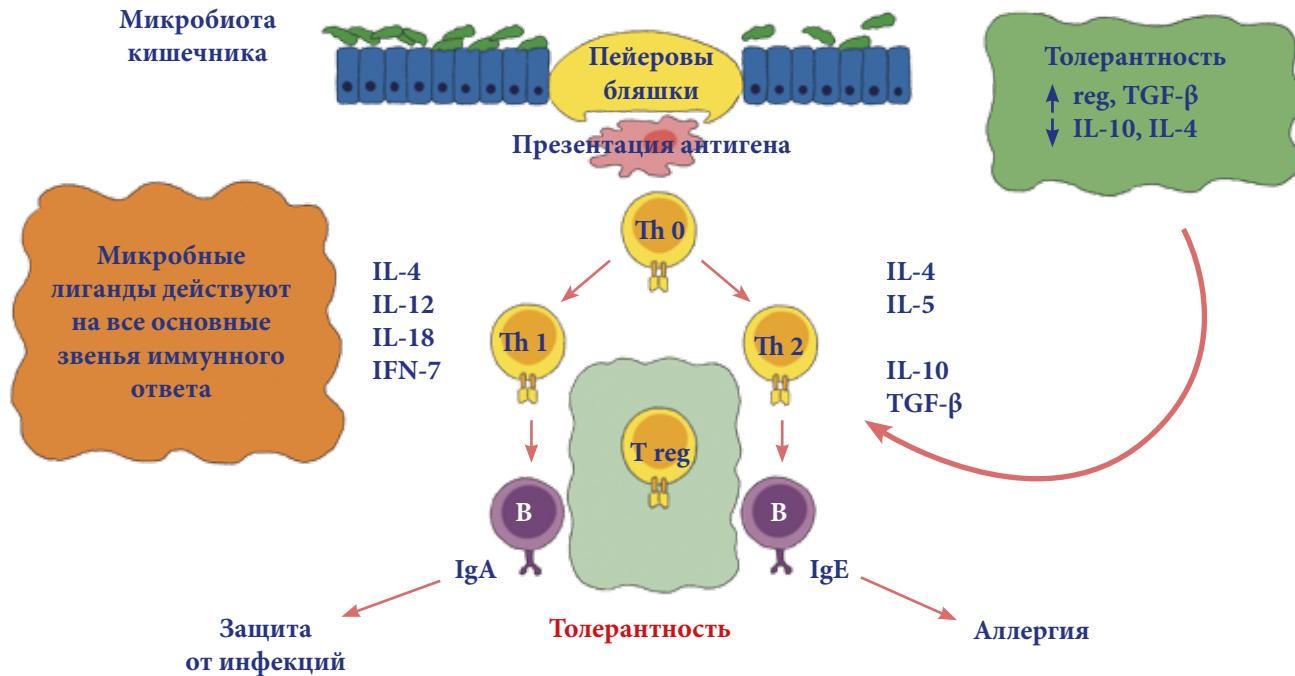
Изучение кишечного микробиоценоза и его влияния на здоровье человека позволяет обнаруживать всё больше его функций, которые можно условно разделить на четыре большие группы — защитная, иммунная, метаболическая, и генетическая.

Задача функция заключается в обеспечении колонизационной резистентности по отношению к болезнетворным бактериям. Симбиотические бактерии конкурируют с патогенными за питательные вещества. Живущие вместе с человеком бактерии вырабатывают различные химические вещества, подавляющие рост «пришельцев» — органические кислоты, перекись водорода, антибиотикоподобные вещества — бактериоцины и другие соединения.

Не менее значима для человека **иммунная функция** кишечного микробиоценоза. Как известно, слизистая оболочка кишечника обладает собственной лимфоидной тканью, которая представляет собой самое большое скопление иммунных клеток в нашем теле и сегодня рассматривается как самый большой «иммунный орган» человека. При этом бактерии участвуют в формировании как местного, так и системного иммунного ответа.

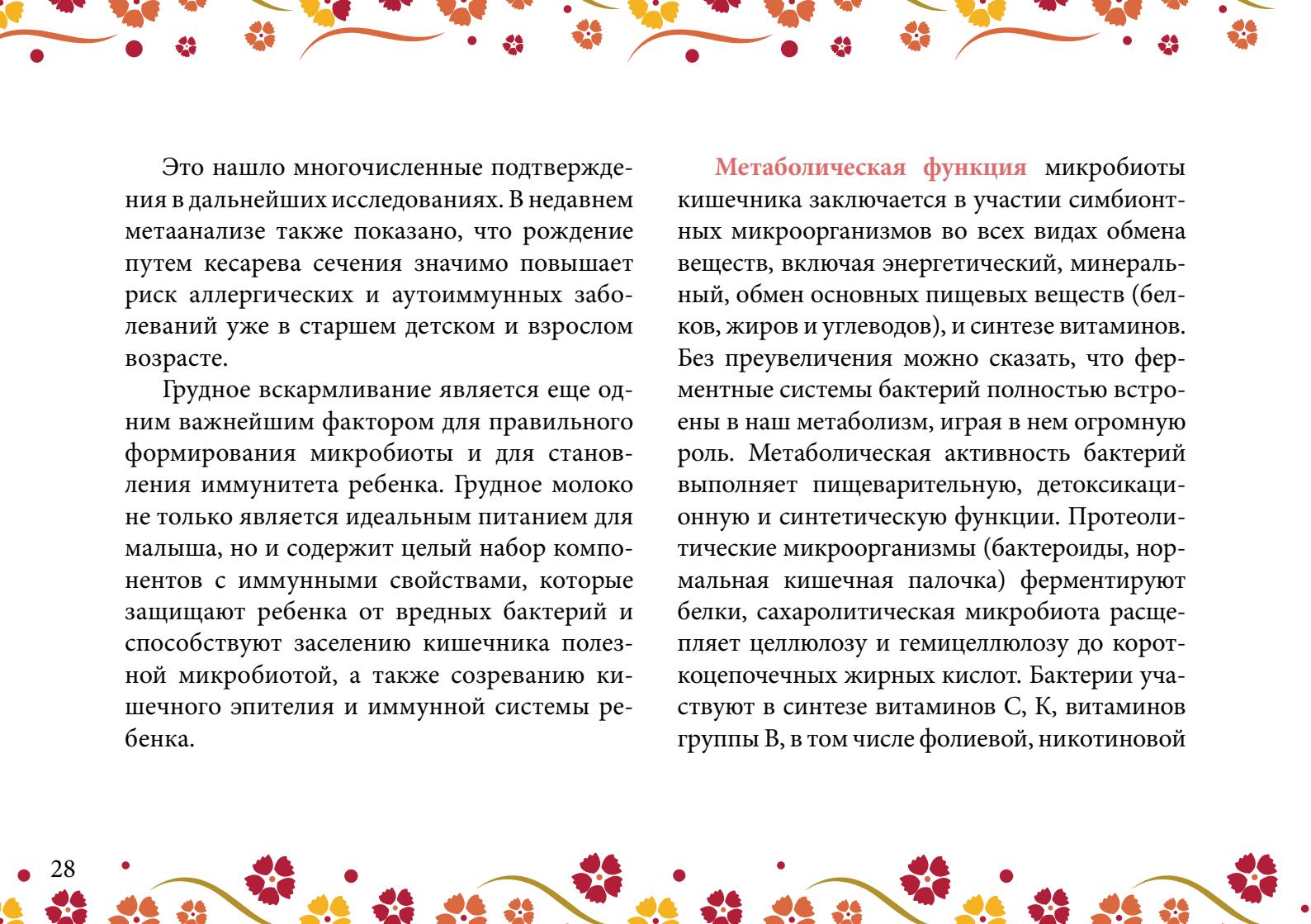
Значение кишечной микробиоты для формирования иммунного ответа ребенка невозможно переоценить. В экспериментальных исследованиях показано, что иммунная система не созревает в отсутствии кишечных микробов у животных, содержащихся в стерильных условиях. В настоящее время мы

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА ПРОГРАММИРУЕТ РАЗВИТИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ



уже знаем, что иммунная система ребенка начинает «знакомиться» с микробиотой матери еще до рождения малыша. Но, безусловно, ключевым событием для развития иммунной системы ребенка является активная колонизация кишечника, происходящая сразу после рождения. Очень важно, чтобы ребенок сразу после рождения контактировал с матерью, поскольку от нее он получает бактерии, с которыми его иммунная система уже «знакома». Это формирует «правильный» иммунный ответ. Так, при исследовании способов содержания младенцев в Великобритании из когорты новорожденных 1970 года рождения было показано, что у детей, которые в первую ночь находились не с матерью, частота развития в последующем аллергических заболеваний была существенно выше.



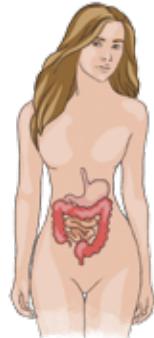


Это нашло многочисленные подтверждения в дальнейших исследованиях. В недавнем метаанализе также показано, что рождение путем кесарева сечения значительно повышает риск аллергических и аутоиммунных заболеваний уже в старшем детском и взрослом возрасте.

Грудное вскармливание является еще одним важнейшим фактором для правильного формирования микробиоты и для становления иммунитета ребенка. Грудное молоко не только является идеальным питанием для малыша, но и содержит целый набор компонентов с иммунными свойствами, которые защищают ребенка от вредных бактерий и способствуют заселению кишечника полезной микробиотой, а также созреванию кишечного эпителия и иммунной системы ребенка.

Метаболическая функция микробиоты кишечника заключается в участии симбионтных микроорганизмов во всех видах обмена веществ, включая энергетический, минеральный, обмен основных пищевых веществ (белков, жиров и углеводов), и синтезе витаминов. Без преувеличения можно сказать, что ферментные системы бактерий полностью встроены в наш метаболизм, играя в нем огромную роль. Метаболическая активность бактерий выполняет пищеварительную, детоксикационную и синтетическую функции. Протеолитические микроорганизмы (бактероиды, нормальная кишечная палочка) ферментируют белки, сахаролитическая микробиота расщепляет целлюлозу и гемицеллюлозу до короткоцепочечных жирных кислот. Бактерии участвуют в синтезе витаминов С, К, витаминов группы В, в том числе фолиевой, никотиновой

ПЕРЕД БЕРЕМЕННОСТЬЮ



Нормальная
микробиота

БЕРЕМЕННОСТЬ



Материнская
микробиота

РЕБЕНОК



Здоровый
метаболизм



Бактероиды



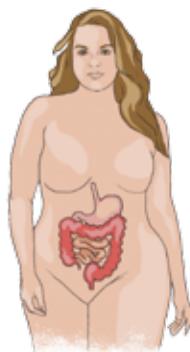
Фирмикуты



Актинобактерии



Протеобактерии



Нарушенная
микробиота



Материнская
микробиота



Нездоровый
метаболизм

Микробиота ребенка

кислоты. Например, известно, что одна только кишечная палочка синтезирует 9 витаминов.

Помимо этого бактерии способны нейтрализовать многие токсические субстраты и метаболиты (нитраты, ксенобиотики, гистамин, мутагенные стероиды), предохраняя энтероциты — клетки кишечного эпителия, и другие клетки от воздействия повреждающих факторов и канцерогенов. Бифидо- и лактобактерии уменьшают всасывание холестерина, переводя его в нерастворимый копростанол.

С другой стороны, было показано, что бактерии приспосабливаются к условиям окружающей среды. Для бактерий кишечной микробиоты окружающая среда — это кишечное содержимое, поэтому ферменты бактерий начинают «подстраиваться» под особенности питания человека и меняют состав и свою метаболическую активность.

Очень важна открытая недавно **регулирующая функция** кишечной микробиоты. Микробы синтезируют гормоны и биологически активные вещества, которые оказывают регулирующее влияние на функции внутренних органов и даже центральной нервной системы.

МНОГОЧИСЛЕННЫЕ ДАННЫЕ О ВЛИЯНИИ МИКРОБИОТЫ НА УРОВНЬ ГОРМОНАЛЬНОГО ОТВЕТА ПОЗВОЛИЛИ СФОРМИРОВАТЬ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ТОМ, ЧТО КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА ЯВЛЯЕТСЯ, ПО СУТИ, «ВИРТУАЛЬНЫМ ЭНДОКРИННЫМ ОРГАНОМ» И МИКРОБИОЦЕНОЗ УПРАВЛЯЕТ ПРАКТИЧЕСКИ ВСЕМИ ПРОЦЕССАМИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ В НАШЕМ ОРГАНИЗМЕ. 

МИКРОБИОТА И ОЖИРЕНИЕ

Обнаружено, что состав микробиоты определяет регуляцию аппетита, а также влияет на обмен жиров и глюкозы, накопление жировой ткани. В экспериментальных исследованиях оказалось, что можно «передать» ожирение через кишечную микробиоту от «толстых» мышек «худым».

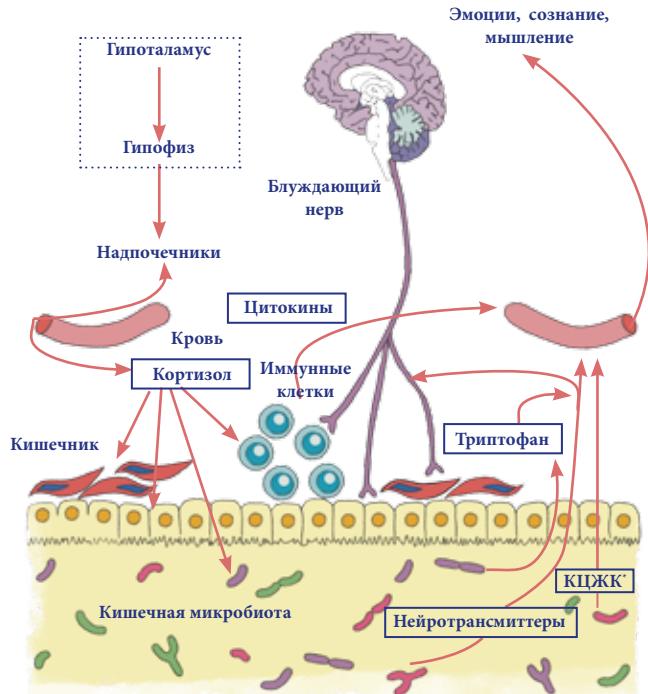
И у людей с избыточной массой тела имеются определенные отклонения в составе микробиоты. При этом «передача» метаболических расстройств и ожирения от матери к ребенку также отчасти осуществляется посредством кишечной микробиоты. Безусловно, все эти научные данные в дальнейшем могут помочь найти новые «лекарства» для регуляции аппетита и обмена веществ на основе специально отобранных бактерий или их метаболитов.

Генетическая функция кишечной микробиоты. Оказалось, что микробиота человека является своего рода «генетическим банком», при этом обмен генетическим материалом с клетками человека происходит посредством фагоцитоза. В результате этого микробиота приобретает рецепторы и другие антигены, присущие организму хозяина и делающие ее «своей» для иммунной системы. В свою очередь, микроорганизмы влияют на экспрессию (то есть на активность) генов человека.

Микробиота и мозг. О чём «разговаривают» бактерии с мозгом человека?

Изменение аппетита не единственное, что микробиом может сделать с нашим сознанием. В лабораторных опытах по-

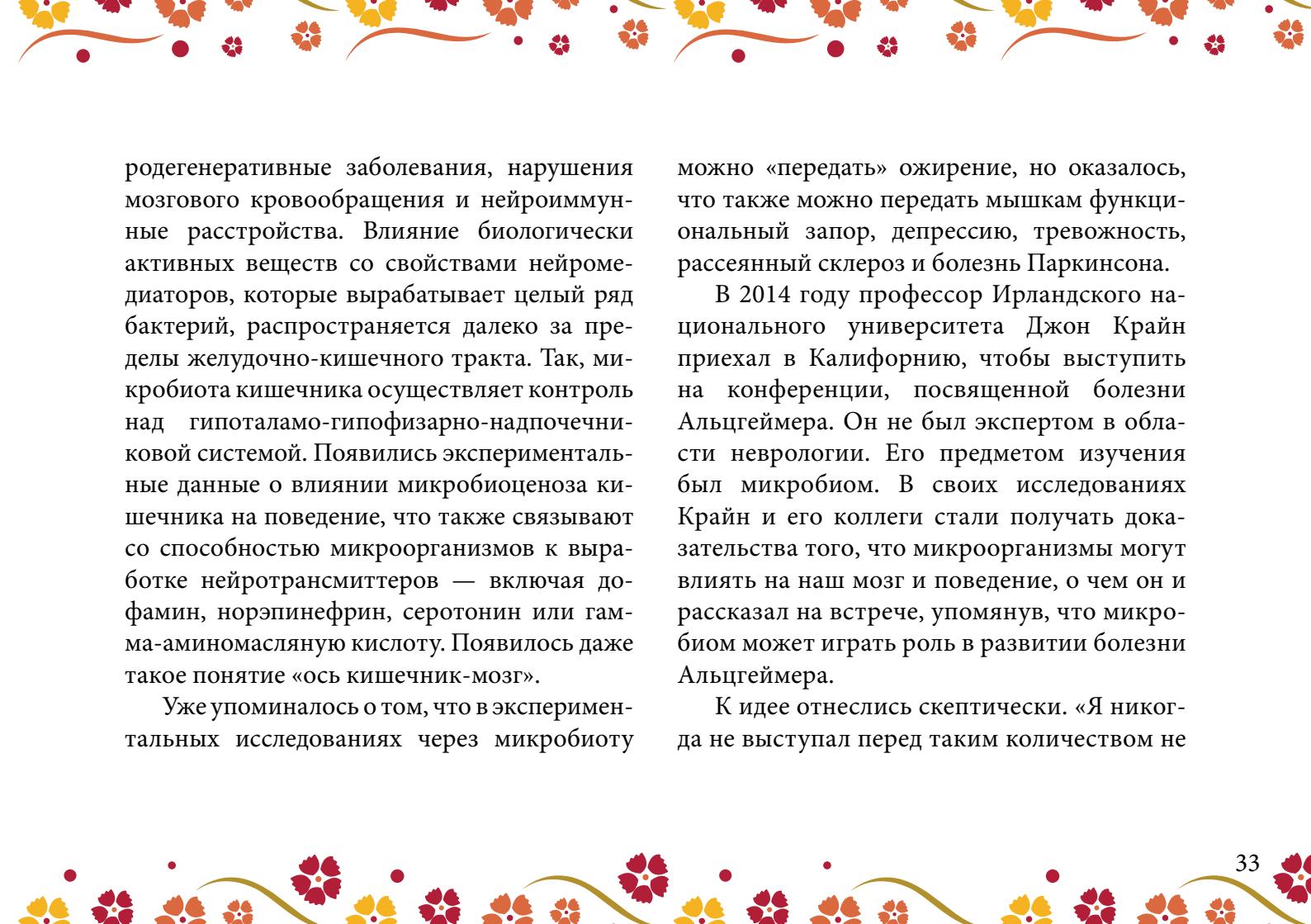
МИКРОБЫ ВЛИЯЮТ НА НАШЕ СОЗНАНИЕ?



*КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты

казано, что мыши, лишенные микрофлоры, становятся одинокими, предпочитая держаться подальше от своих собратьев-грызунов. Недавно ученые обнаружили причину такого поведения. В мозге есть область, играющая ключевую роль в формировании эмоций. У мышей, лишенных бактериальной флоры, нейроны в этой области начинают синтезировать необычные белковые соединения, изменяя их связи с другими клетками.

Микробиота кишечника — триллионы бактерий, которые обитают в желудочно-кишечном тракте, — оказалась не только важным компонентом иммунного и метаболического здоровья, но также влияет на развитие и заболевания кишечной и центральной нервной системы, включая нарушения моторики, поведенческие расстройства, ней-



родегенеративные заболевания, нарушения мозгового кровообращения и нейроиммунные расстройства. Влияние биологически активных веществ со свойствами нейромедиаторов, которые вырабатывает целый ряд бактерий, распространяется далеко за пределы желудочно-кишечного тракта. Так, микробиота кишечника осуществляет контроль над гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой. Появились экспериментальные данные о влиянии микробиоценоза кишечника на поведение, что также связывают со способностью микроорганизмов к выработке нейротрансмиттеров — включая дофамин, норэpineфрин, серотонин или гамма-аминомасляную кислоту. Появилось даже такое понятие «ось кишечник-мозг».

Уже упоминалось о том, что в экспериментальных исследованиях через микробиоту

можно «передать» ожирение, но оказалось, что также можно передать мышкам функциональный запор, депрессию, тревожность, рассеянный склероз и болезнь Паркинсона.

В 2014 году профессор Ирландского национального университета Джон Крайн приехал в Калифорнию, чтобы выступить на конференции, посвященной болезни Альцгеймера. Он не был экспертом в области неврологии. Его предметом изучения был микробиом. В своих исследованиях Крайн и его коллеги стали получать доказательства того, что микроорганизмы могут влиять на наш мозг и поведение, о чем он и рассказал на встрече, упомянув, что микробиом может играть роль в развитии болезни Альцгеймера.

К идеи отнеслись скептически. «Я никогда не выступал перед таким количеством не

веряющих мне людей», — написал ученый. Но в дальнейшем один из оппонентов Джона Крайна — нейробиолог Санграм Сисодия — после серии своих собственных экспериментов в этой области согласился с ученым и написал: «Я и подумать не мог, что мы добьемся таких впечатляющих результатов. Для человека с опытом работы в молекулярной биологии и нейробиологии это было похоже на выход в открытый космос». С тех пор обнаруживаются все новые доказательства роли микробиоты в развитии не только болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, но и шизофрении, аутизма и других расстройств.

В настоящее время во всём мире идут исследования по выявлению конкретных бактерий, отвечающих за связь микробиоты с состоянием мозга, а также химических

соединений, посредством которых реализуется эта связь.

Есть данные, что *Lactobacillus reuteri* влияет на социальную активность мышат. И это, конечно, вселяет оптимизм в плане перспектив лечения аутизма. Однако сами авторы исследований предостерегают от преждевременных выводов — нужны исследования у человека и поиск наиболее эффективных штаммов для того, чтобы можно было дать конкретные рекомендации врачам и пациентам. Пока большинство результатов ученые получают благодаря исследованиям на лабораторных животных. В таких экспериментах довольно сложно точно определить причины изменений в поведении, и, очевидно, что сейчас ученых есть только фрагменты головоломки, а картину целиком лишь предстоит увидеть в будущем.

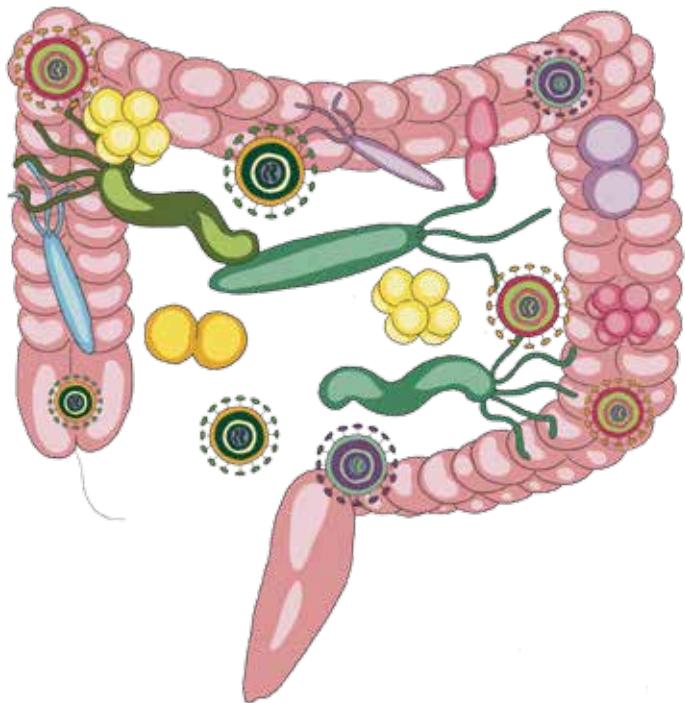
ВИРУСЫ — ПОЛНОПРАВНАЯ ЧАСТЬ «НАСЕЛЕНИЯ» НАШЕГО КИШЕЧНИКА

Итак, мы много знаем о бактериях, населяющих желудочно-кишечный тракт ребенка, а теперь поговорим о вирусах.

Как уже отмечалось, помимо бактерий, микробиоценоз включает грибы, вирусы и простейшие.

В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ОГРОМНОЕ ВНИМАНИЕ УЧЕНЫХ ПРИКОВАНО К ИЗУЧЕНИЮ ВИРУСОВ, НАСЕЛЯЮЩИХ ТЕЛО ЧЕЛОВЕКА. ПОЯВИЛСЯ ДАЖЕ ТЕРМИН — «ВИРОМ» (ПО АНАЛОГИИ СО СЛОВОМ «МИКРОБИОМ») — СОВОКУПНОСТЬ ВСЕХ ВИРУСОВ, ЖИВУЩИХ СОВМЕСТНО С ЧЕЛОВЕКОМ. 

Первая исчерпывающая база данных «виром»-сообществ, или вирусов, живущих в нашем кишечнике, показала, что состав вирусов очень индивидуален для каждого человека. Известно, что бактерии, колонизирующие пищеварительную систему человека, оказывают сильное влияние на здоровье, но вирусы, существующие вместе с ними, вероятно, не менее важны. Согласно недавно созданной базе данных кишечных виромов, 97,7% вирусов в нашем кишечнике являются бактериофагами (дословно с греческого — «пожиратели бактерий»), а это означает, что они используют бактерии в качестве хозяев для своего размножения.



Исследования показывают, что кишечник каждого человека может иметь уникальный состав виromы, причем вирусное разнообразие особенно велико у детей первого года жизни.

В начале XX века ученые начали исследовать способность бактериофагов бороться с бактериальными инфекциями, но открытие антибиотиков в значительной степени вытеснило их работу. Хочу подчеркнуть — бактериофаги изначально создавались для лечения инфекционных заболеваний, но не для «лечения дисбактериоза».

Теперь, когда угроза устойчивости к антибиотикам растет, интерес к терапии бактериофагами возродился.

Как вы уже поняли, за десятилетия исследований ученые многое узнали о «бактериоме» — сообществе бактерий, обитающих



в кишечнике, — но охарактеризовать виром им оказалось сложнее. Бактерии имеют определенные общие генетические последовательности, что позволяет относительно легко идентифицировать их ДНК, но универсального маркера вирусов не существует. Поэтому исследователям предстоит очень большая работа.

АНАЛИЗ ДАННЫХ НЕСКОЛЬКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С УЧАСТИЕМ 1986 ЧЕЛОВЕК, ЖИВУЩИХ В 16 РАЗНЫХ СТРАНАХ, ПОЗВОЛИЛ ВЫЯВИТЬ 33 242 «УНИКАЛЬНЫХ ВИРУСНЫХ ПОПУЛЯЦИИ», КОТОРЫЕ ЯВЛЯЮТСЯ ВИРУСНЫМ ЭКВИВАЛЕНТОМ ВИДОВ.

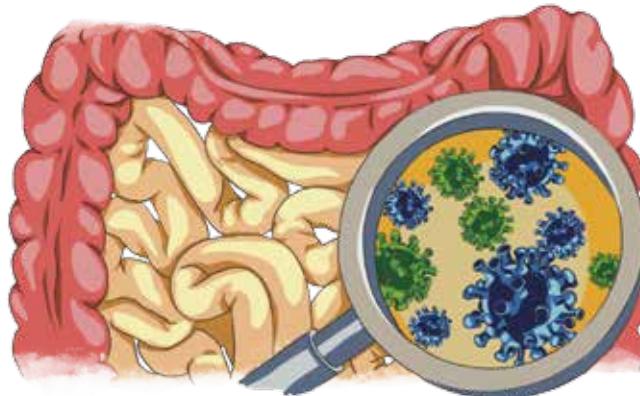
В среднем каждый вирусный метагеном — коллективный вирусный геном в об-

разце из кишечника человека — содержал 542 вирусные популяции. И не было найдено ни одной вирусной популяции, которая бы присутствовала у каждого человека. Поэтому авторы исследования предполагают, что виром кишечника человека еще более персонализирован, чем микробиом, и, скорее всего, уникален. Первые данные показали, что у более здоровых людей, как правило, более высокое разнообразие вирусов. Это указывает на то, что эти вирусы могут потенциально делать что-то положительное и играть полезную роль.

В отношении вирома человека пока больше вопросов, чем ответов, но перспективы могут быть огромны. В том числе предполагается определить, как они влияют на предрасположенность человека к таким заболеваниям, как COVID-19.

КАК ЖЕ ПРОИСХОДИТ РАЗВИТИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У РЕБЕНКА?

Раньше считалось, что иммунная система ребенка и его кишечник впервые сталкиваются с бактериями в процессе родов и сразу после рождения. Однако в последние годы получены многочисленные доказательства



того, что кишечник малыша колонизируется микроорганизмами околоплодных вод еще во время беременности. Определенные виды бактерий совместно с их продуктами, влияя на иммунный ответ на самых ранних этапах его формирования, оказывают непосредственное влияние на здоровье новорожденного, и это влияние имеет отдаленные последствия. Это явление назвали «Микробное программирование иммунной системы». Начавшись антенатально, то есть до рождения ребенка, программирование в дальнейшем зависит от типа родоразрешения (естественные роды или кесарево сечение), перинatalного применения антибиотиков и типа



вскормления (грудное или искусственное). В дополнение к этому в системе сложных взаимодействий «мать-ребенок» играют роль и генетические факторы.

В литературе описаны гены человека, которые влияют на рост определенных бактерий, хотя механизмы этого влияния до конца не раскрыты.

Безусловно, после рождения количество попадающих в кишечник ребенка бактерий значительно больше. Поэтому первые часы и дни после родов — чрезвычайно важный период как для формирования микробиоты, так и для формирования иммунной системы ребенка. Различные бактерии стимулируют работу разных генов, ответственных за иммунитет, в результате возникает интересный феномен: для тех бактерий, которые «участвовали» в первоначальном заселении ки-

шечника, иммунная система предоставляет определенные преимущества — они получают некий «пропуск» в кишечник и в дальнейшем могут распознаваться иммунной системой как «свои». В этом и кроются ответы на вопросы: «Почему не удается справиться со стафилококком, который получили в роддоме?», «Почему не удается «заселить» кишечник полезными бактериями?», «Почему пробиотики дают только временный эффект?»

Таким образом, индивидуальная микробиота ребенка постепенно формируется под воздействием как генетических, врожденных, так и средовых факторов.

В дальнейшем на протяжении первых лет жизни происходит процесс совместной эволюции питания, кишечного микробиоценоза и слизистой оболочки кишечника с ассоциированной с ней лимфоидной тканью.



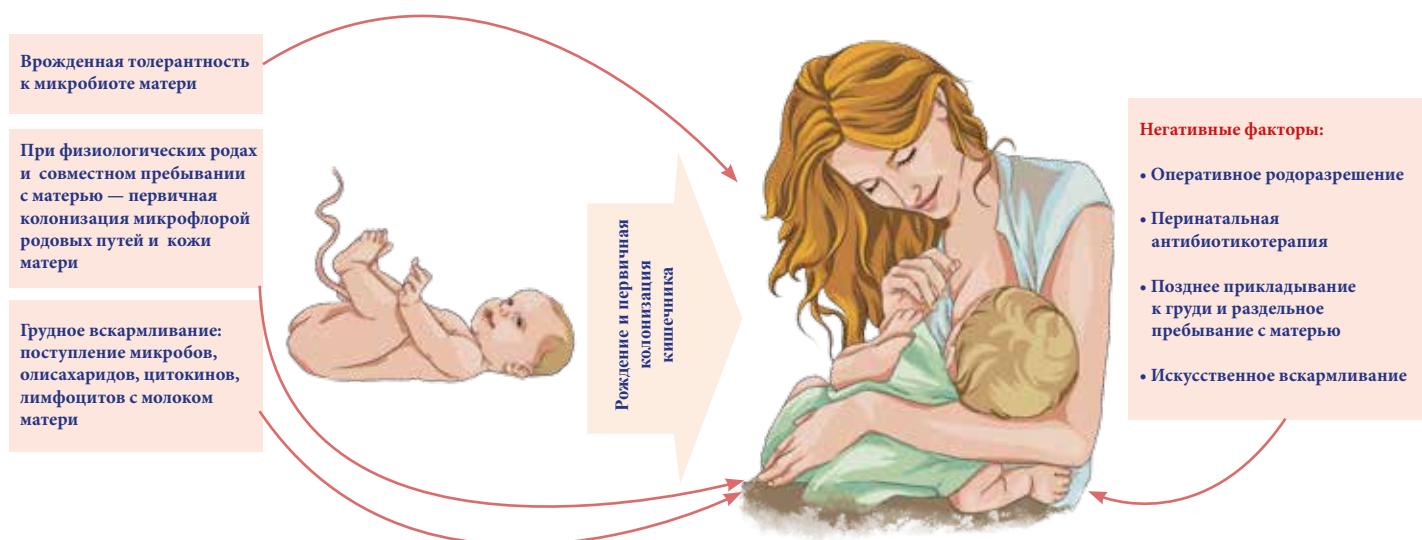
Взаимоотношения между многочисленными видами микроорганизмов, населяющих наш кишечник, и развивающейся иммунной системой настолько уникаль-

ны, что попытки при помощи какого-либо «точечного» воздействия или «убийства» каких-либо определенных бактерий (сейчас я пишу о бактериофагах) не только не эффективны, а напротив, могут нанести вред и затормозить естественный процесс. Поэтому с современных позиций «лечение дисбактериоза» бактериофагами выглядит как отрубание многоголовой гидре голов, которые снова отрастают.

Состав кишечной микробиоты очень лабилен и реагирует на все внешние воздействия, но несмотря на значительные колебания разнообразие микробиоты ребенка имеет линейную тенденцию развития и ближе к 3 годам формируется более стабильный состав, характерный для микробиоты взрослого.

К ОСНОВНЫМ ФАКТОРАМ, НЕГАТИВНО ВЛИЯЮЩИМ НА БИОЦЕНОЗ РЕБЕНКА НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ, ОТНОСЯТСЯ: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИБИОТИКОВ, ОПЕРАТИВНОЕ РОДОВСПОМОЖЕНИЕ, ПОЗДНЕЕ ПРИКЛАДЫВАНИЕ К ГРУДИ И ИСКУССТВЕННОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ.

«СИМБИОЗ» РЕБЕНКА И МАТЕРИ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ МИКРОБИОТЫ РЕБЕНКА





ГРУДНОЕ МОЛОКО КАК «ЖИВАЯ МАТЕРИЯ» И «ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ»

Грудное молоко — идеальная пища для ребенка первых месяцев жизни, поэтому оно получило название «золотой стандарт». Состав грудного молока имеет значительные индивидуальные различия и, по сути, максимально адаптирован к потребностям конкретного ребенка. Так, показано, что состав молока отличается у женщин, родивших доношенных и недоношенных детей, мальчиков и девочек. Кроме того, состав грудного молока не постоянен, он меняется в процессе лактации, зависит от времени суток, а также меняется в течение одного кормления.

Грудное молоко является идеальным питанием и предоставляет грудным де-

тям целый ряд преимуществ. Речь идет об огромном количестве компонентов «функционального» характера — грудное молоко содержит противомикробные факторы и другие вещества, и даже живые клетки, которые «подстраховывают» незрелую иммунную систему и защищают пищеварительную систему новорожденного ребенка, создавая защиту от инфекций, в частности инфекций желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей. Поэтому о грудном молоке в последние годы говорят как о «живой материи».

Основными защитными белками в грудном молоке являются секреторный иммуноглобулин А и лактоферрин. Первый действует



на поверхностях слизистой оболочки и защищает их от повреждения патогенами. Второй является связывающим железо белком, который конкурирует с бактериями за железо, снижая жизнеспособность бактерий и риск желудочных инфекций, в частности, вызываемых *Escherichia coli* и *Staphylococcus spp.*

ОСОБЕННО БОГАТО ЗАЩИТНЫМИ
БЕЛКАМИ МОЛОЗИВО, КОТОРОЕ
ВЫРАБАТЫВАЕТСЯ В ПЕРВЫЕ ДНИ
ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ РЕБЕНКА.

Грудное молоко содержит много других защитных и трофических факторов, которые могут участвовать в защите и созревании пищеварительного тракта.

В настоящее время открывают всё больше важных эффектов особой углеводной фракции грудного молока — олигосахаридов

грудного молока. Олигосахариды представляют собой третью по величине фракцию в составе грудного молока, уступая лишь жировому компоненту и лактозе. В наибольшей концентрации олигосахариды содержатся в молозиве и раннем молоке (20–25 г/л), снижаясь до уровня 5–15 г/л в составе зрелого молока.

Синтез олигосахаридов происходит исключительно в молочных железах кормящей женщины, и состав их очень индивидуален. Попадая в желудочно-кишечный тракт младенца, олигосахариды не расщепляются под действием пищеварительных ферментов и практически в неизменном виде достигают толстой кишки, где ферментируются представителями кишечной микробиоты с образованием короткоцепочечных жирных кислот.

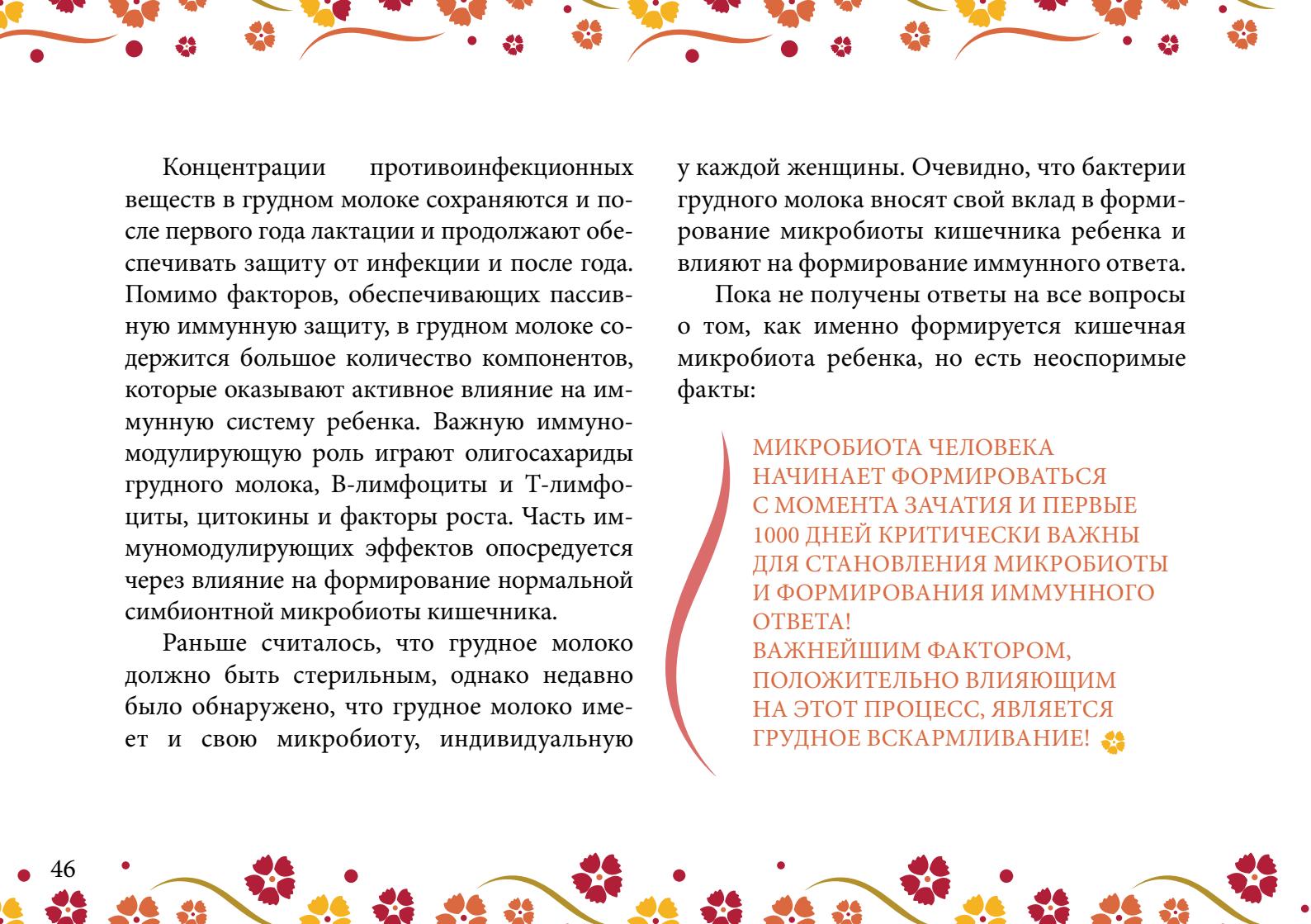
В этом заключается их пребиотический эффект. Однако защитное влияние олигосахаридов грудного молока не ограничивается лишь их пребиотическим действием. Показана их способность к адгезии (прилипанию) к патогенам и их рецепторам, за счет чего

они блокируют воздействие патогенных бактерий и препятствуют развитию инфекционных заболеваний. Недавно показано, что иммуномодулирующее действие олигосахаридов грудного молока не ограничивается только желудочно-кишечным трактом.

НЕКОТОРЫЕ ЗАЩИТНЫЕ И ДРУГИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ФАКТОРЫ, ПРИСУТСТВУЮЩИЕ В ГРУДНОМ МОЛОКЕ

| Фактор | Эффект |
|------------------------------|--|
| Секреторный иммуноглобулин А | Защищает эпителий кишечника от антигенов в полости кишечника и может активно стимулировать иммунную систему новорожденного |
| Лактоферрин | Конкурирует с бактериями за железо |
| Лизозим | Антибактериальный фермент — осуществляет лизис клеточных стенок бактерий |

| | |
|--------------------------------|---|
| Бифидус-фактор | Стимулирует рост бифидобактерий в толстой кишке |
| Макрофаги | Поглощают патогенные бактерии |
| Лимфоциты | Выделяют иммуноглобулины (В-клетки) и лимфокины (Т-клетки) |
| Ингибиторы протеазы | Тормозят распад биологически активных белков в молоке |
| Комплемент | Участвует в лизисе патогенных бактерий |
| Интерферон | Противовирусный фактор |
| Олигосахариды | Ингибируют адгезию бактерий к эпителию, обладают пребиотическим и иммуномодулирующим эффектом |
| Белки, связывающие В12 и фолат | Конкурируют с бактериями за эти витамины |
| Антистафилококковый фактор | Липид с антистафилококковым действием |
| Антилямблиозный фактор | Липид с антилямблиозным действием |
| Трофические факторы | Ускоряют созревание кишечного эпителия |



Концентрации противоинфекционных веществ в грудном молоке сохраняются и после первого года лактации и продолжают обеспечивать защиту от инфекции и после года. Помимо факторов, обеспечивающих пассивную иммунную защиту, в грудном молоке содержится большое количество компонентов, которые оказывают активное влияние на иммунную систему ребенка. Важную иммуномодулирующую роль играют олигосахариды грудного молока, В-лимфоциты и Т-лимфоциты, цитокины и факторы роста. Часть иммуномодулирующих эффектов опосредуется через влияние на формирование нормальной симбионтной микробиоты кишечника.

Раньше считалось, что грудное молоко должно быть стерильным, однако недавно было обнаружено, что грудное молоко имеет и свою микробиоту, индивидуальную

у каждой женщины. Очевидно, что бактерии грудного молока вносят свой вклад в формирование микробиоты кишечника ребенка и влияют на формирование иммунного ответа.

Пока не получены ответы на все вопросы о том, как именно формируется кишечная микробиота ребенка, но есть неоспоримые факты:

МИКРОБИОТА ЧЕЛОВЕКА
НАЧИНАЕТ ФОРМИРОВАТЬСЯ
С МОМЕНТА ЗАЧАТИЯ И ПЕРВЫЕ
1000 ДНЕЙ КРИТИЧЕСКИ ВАЖНЫ
ДЛЯ СТАНОВЛЕНИЯ МИКРОБИОТЫ
И ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННОГО
ОТВЕТА!
ВАЖНЕЙШИМ ФАКТОРОМ,
ПОЛОЖИТЕЛЬНО ВЛИЯЮЩИМ
НА ЭТУ ПРОЦЕСС, ЯВЛЯЕТСЯ
ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ! 

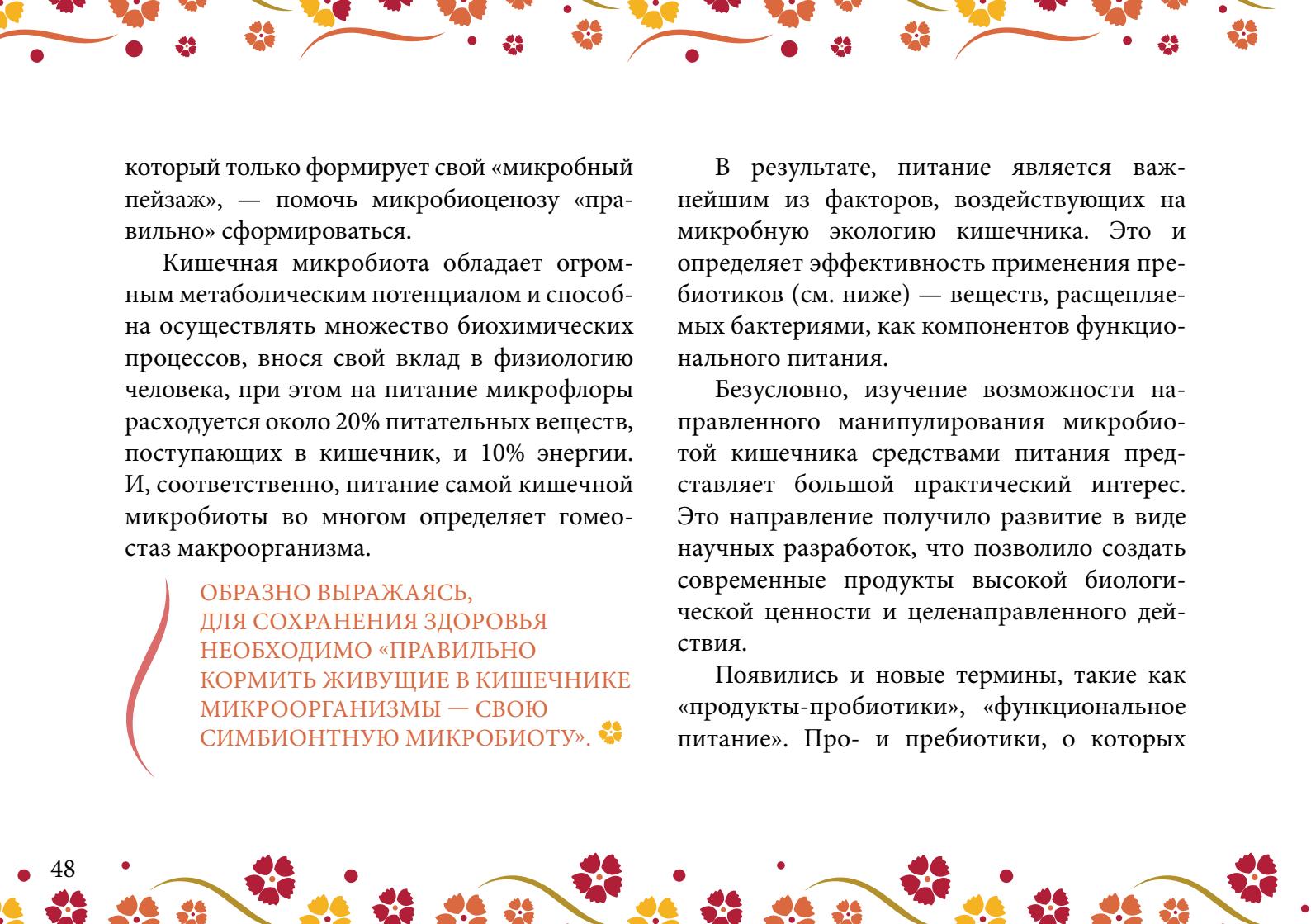


ОТВЕТЫ НА САМЫЙ ВАЖНЫЙ ВОПРОС — «ЧТО ДЕЛАТЬ?»

Что же делать, если ребенок рожден путем кесарева сечения и не получил грудного вскармливания? Такие дети немного позже формируют свой нормальный биоценоз. К сожалению, «волшебной палочки» не существует. Но есть методы, позволяющие помочь ребенку правильно формировать микробиоту.

Итак, вы уже знаете, насколько сложен мир межмикробного взаимодействия и взаимодействия микробов с нашим организмом. И именно поэтому с позиций современных знаний абсолютно «доисторически» выглядят попытки кого-то «выселить» и кого-то «заселить».

Биологическое равновесие между человеком и микробиотой, сложившееся в результате эволюции, является своеобразным индикатором состояния макроорганизма, реагируя на различные патологические процессы в организме и на любые изменения в окружающей среде. На сегодня ясно, что после воздействия любого фактора микробиота, как любая экосистема, стремится к своему, присущему данному биоценозу состоянию относительного равновесия, где преимущество получают симбионтные бактерии. Поэтому наиболее эффективный подход — помочь этим бактериям поскорее восстановить это равновесие. И если речь идет о совсем маленьком ребенке,



который только формирует свой «микробный пейзаж», — помочь микробиоценозу «правильно» сформироваться.

Кишечная микробиота обладает огромным метаболическим потенциалом и способна осуществлять множество биохимических процессов, внося свой вклад в физиологию человека, при этом на питание микрофлоры расходуется около 20% питательных веществ, поступающих в кишечник, и 10% энергии. И, соответственно, питание самой кишечной микробиоты во многом определяет гомеостаз макроорганизма.

ОБРАЗНО ВЫРАЖАЯСЬ,
ДЛЯ СОХРАНЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ
НЕОБХОДИМО «ПРАВИЛЬНО
КОРМИТЬ живущие в кишечнике
МИКРООРГАНИЗМЫ — СВОЮ
СИМБИОНТНУЮ МИКРОБИОТУ». 

В результате, питание является важнейшим из факторов, воздействующих на микробную экологию кишечника. Это и определяет эффективность применения пребиотиков (см. ниже) — веществ, расщепляемых бактериями, как компонентов функционального питания.

Безусловно, изучение возможности направленного манипулирования микробиотой кишечника средствами питания представляет большой практический интерес. Это направление получило развитие в виде научных разработок, что позволило создать современные продукты высокой биологической ценности и целенаправленного действия.

Появились и новые термины, такие как «продукты-пробиотики», «функциональное питание». Про- и пребиотики, о которых

поговорим позднее, добавляются также и в продукты детского питания, включая детские смеси.

Помимо специальных компонентов важную роль играет сам состав рациона. Показано, что питание, характерное для современного мира, так называемая «Western diet» («западная диета») с низким содержанием пищевых волокон, большим количеством насыщенных животных жиров, сахаров, — негативно оказывается на соотношении бактерий кишечной микробиоты. Напротив — питание с большим количеством овощей и фруктов, клетчатки, ограниченным потреблением простых сахаров, жирной пищи способствует росту полезных бактерий. Тут всё просто — хотя и отчасти, но действует правило: «что подкармливаем — то и растет».





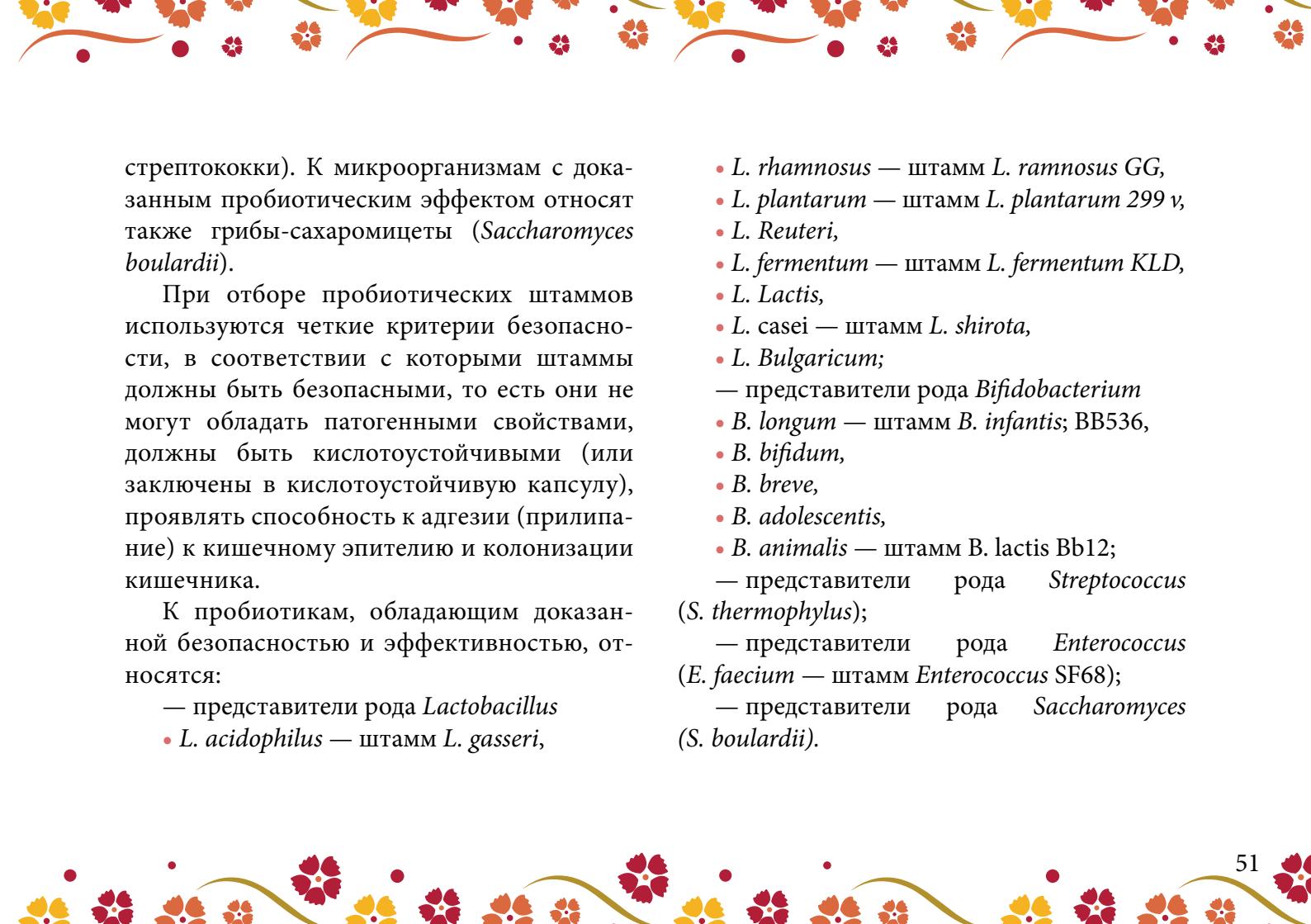
НАШИ ДРУЗЬЯ — СИМБИОТИКИ, ПРОБИОТИКИ, ПРЕБИОТИКИ, СИНБИОТИКИ, ПОСТБИОТИКИ — КТО ОНИ?

Как вы уже знаете, под термином **«симбиотики»** (дословно «симбиоз» — «живущие совместно»), или «симбионтная микробиота» подразумеваются микроорганизмы, составляющие естественный микробиоценоз человека. При этом основной «костяк» этого микробного сообщества формируется с самых первых дней жизни ребенка.

Термин **«пробиотики»**, буквально означает «за жизнь», в свое время возник как альтернатива термину «антибиотики» (буквально «против жизни»). Современное

определение пробиотиков было дано рабочей группой ВОЗ в 2001 году и до сих пор сохраняет свою актуальность: «Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина».

Большинство пробиотиков — это микроорганизмы, производящие молочную кислоту и относящиеся к типичным представителям нормальной микробиоты человека — лактобактерии, бифидобактерии (облигатные анаэробы, термофильные



стрептококки). К микроорганизмам с доказанным пробиотическим эффектом относят также грибы-сахаромицеты (*Saccharomyces boulardii*).

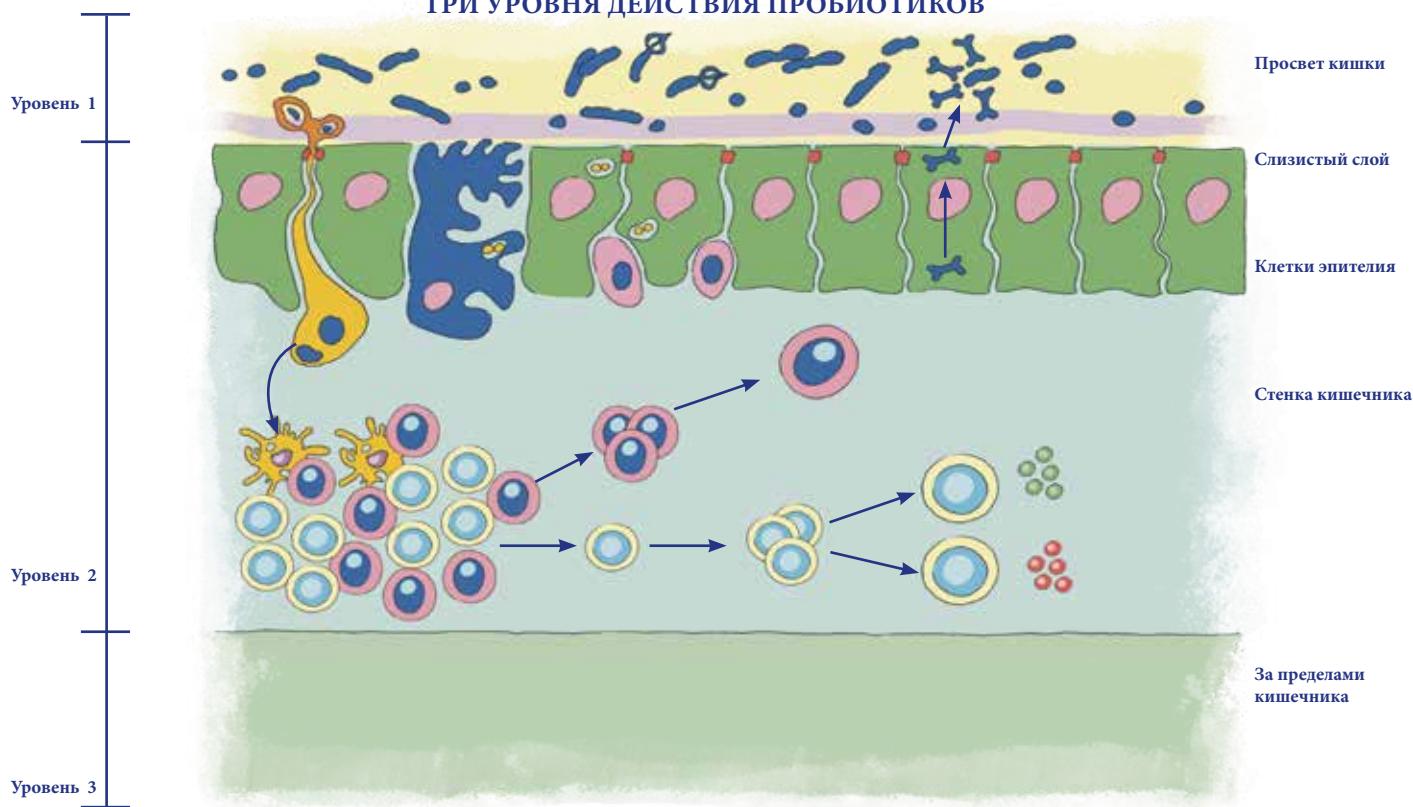
При отборе пробиотических штаммов используются четкие критерии безопасности, в соответствии с которыми штаммы должны быть безопасными, то есть они не могут обладать патогенными свойствами, должны быть кислотоустойчивыми (или заключены в кислотоустойчивую капсулу), проявлять способность к адгезии (прилипание) к кишечному эпителию и колонизации кишечника.

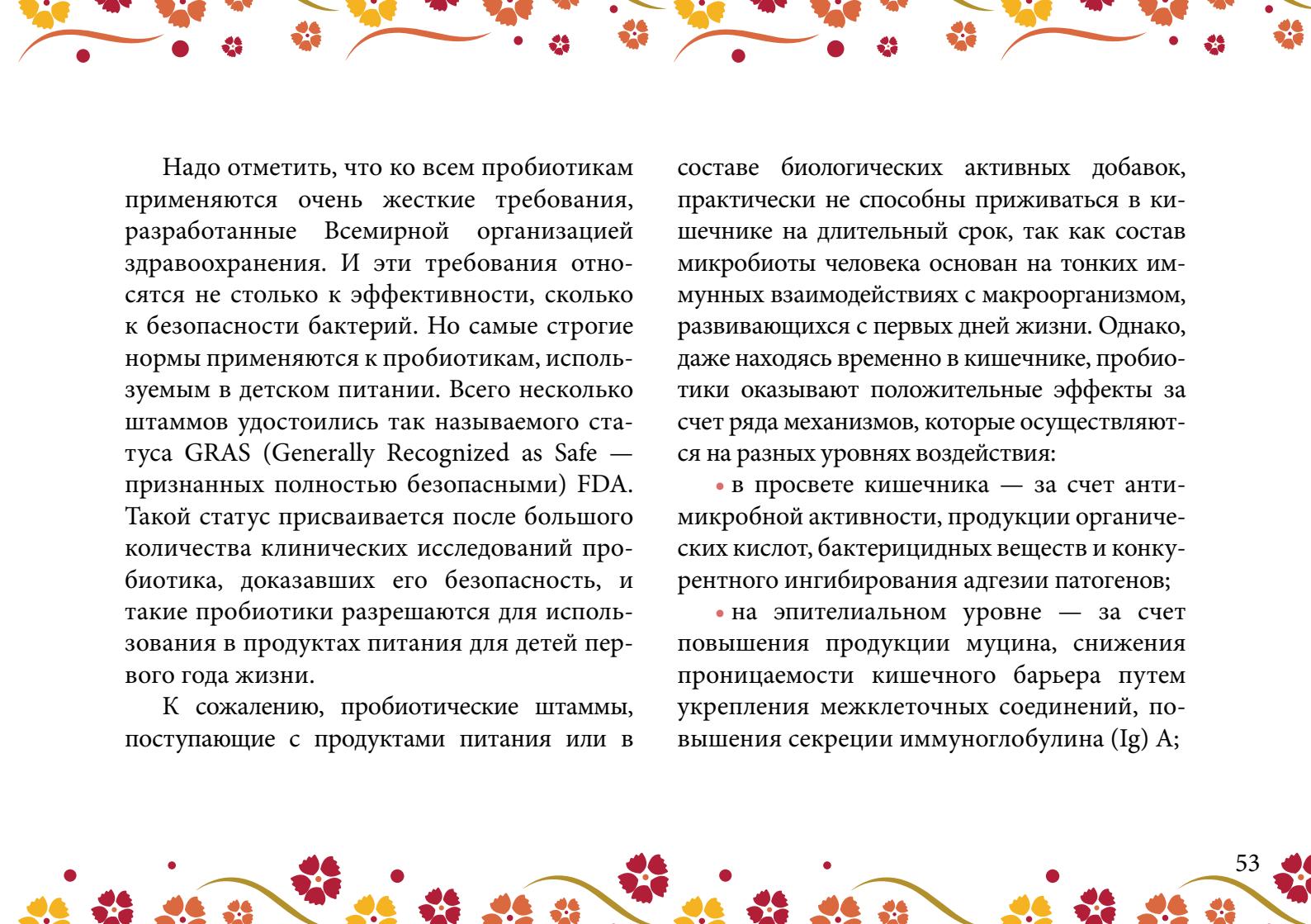
К пробиотикам, обладающим доказанной безопасностью и эффективностью, относятся:

- представители рода *Lactobacillus*
- *L. acidophilus* — штамм *L. gasseri*,

- *L. rhamnosus* — штамм *L. ramnosus GG*,
- *L. plantarum* — штамм *L. plantarum 299 v*,
- *L. Reuteri*,
- *L. fermentum* — штамм *L. fermentum KLD*,
- *L. Lactis*,
- *L. casei* — штамм *L. shirota*,
- *L. Bulgaricum*;
- представители рода *Bifidobacterium*
- *B. longum* — штамм *B. infantis*; BB536,
- *B. bifidum*,
- *B. breve*,
- *B. adolescentis*,
- *B. animalis* — штамм *B. lactis Bb12*;
- представители рода *Streptococcus* (*S. thermophylus*);
- представители рода *Enterococcus* (*E. faecium* — штамм *Enterococcus SF68*);
- представители рода *Saccharomyces* (*S. boulardii*).

ТРИ УРОВНЯ ДЕЙСТВИЯ ПРОБИОТИКОВ





Надо отметить, что ко всем пробиотикам применяются очень жесткие требования, разработанные Всемирной организацией здравоохранения. И эти требования относятся не только к эффективности, сколько к безопасности бактерий. Но самые строгие нормы применяются к пробиотикам, используемым в детском питании. Всего несколько штаммов удостоились так называемого статуса GRAS (Generally Recognized as Safe — признанных полностью безопасными) FDA. Такой статус присваивается после большого количества клинических исследований пробиотика, доказавших его безопасность, и такие пробиотики разрешаются для использования в продуктах питания для детей первого года жизни.

К сожалению, пробиотические штаммы, поступающие с продуктами питания или в

составе биологических активных добавок, практически не способны приживаться в кишечнике на длительный срок, так как состав микробиоты человека основан на тонких иммунных взаимодействиях с макроорганизмом, развивающихся с первых дней жизни. Однако, даже находясь временно в кишечнике, пробиотики оказывают положительные эффекты за счет ряда механизмов, которые осуществляются на разных уровнях воздействия:

- в просвете кишечника — за счет антимикробной активности, продукции органических кислот, бактерицидных веществ и конкурентного ингибирования адгезии патогенов;
- на эпителиальном уровне — за счет повышения продукции муцина, снижения проницаемости кишечного барьера путем укрепления межклеточных соединений, повышения секреции иммуноглобулина (Ig) A;

- 
- на уровне иммунного ответа, при этом направленность влияния на иммунный ответ различна для разных пробиотиков.

Пребиотики, по сути, являются пищевым субстратом для полезных бактерий. Согласно определению, пробиотики — «селективно ферментируемый ингредиент, который вызывает специфические изменения как в составе, так и в функциональной активности микробиоты желудочно-кишечного тракта, оказывающие положительное влияние на здоровье организма хозяина».

Пребиотики — это в основном углеводы, которые не перевариваются ферментами желудочно-кишечного тракта человека и в кишечнике служат пищевым субстратом для бактерий, которые расщепляют их с образованием органических кислот. Чтобы вещество считалось пробиотиком, оно долж-

но обладать следующими свойствами: не подвергаться воздействию соляной кислоты желудка, лизису ферментами и абсорбции в желудочно-кишечном тракте. Пребиотик должен пройти неизмененным через верхние отделы желудочно-кишечного тракта и стать пищей для полезных бактерий кишечной микробиоты. В результате пробиотик избирательно стимулирует рост и/или активность полезных бактерий.

К пробиотикам относят фруктаны, такие как инулин, олигофруктоза и фруктоолигосахариды (FOS), изомальтоолигосахариды, олигосахариды сои, гентиоолигосахариды, галактоолигосахариды (GOS) и ксилоолигосахариды. Это вещества, получаемые в основном из растений. В значительном количестве пробиотики содержатся в таких продуктах, как лук, топинамбур, банан, ба-

тат и артишок. Галактоолигосахариды содержатся в грудном молоке и их функции описаны выше. Поскольку олигосахариды грудного молока играют огромную роль в становлении кишечной микробиоты ребенка, его защите от инфекций, в формировании иммунного ответа, сейчас много усилий направлено на то, чтобы хотя бы в

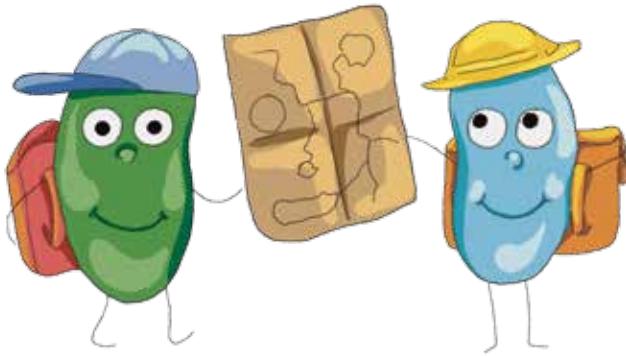


отдаленном приближении смоделировать олигосахаридный состав грудного молока при создании искусственных смесей, но об этом поговорим позднее.

Синбиотики — сочетание или комплекс про- и пребиотиков, то есть это полезные бактерии с пищевым субстратом для них. Поэтому часто создают препараты, содержащие и про-, и пребиотик. Образно говоря, пребиотик отправляется на «задание» с запасом своей еды.

Синбиотики обычно используются в составе препаратов (биологических активных добавок) или функциональных продуктов.

Поскольку в результате полезные бактерии поставляются в организм сразу со своим «питанием», такое



сочетание позволяет пробиотику более быстро и полноценно оказывать полезный эффект.

Постбиотики

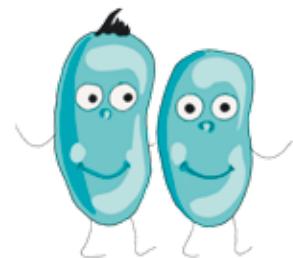
В последние несколько лет в практику введен термин «постбиотик». Постбиотики (буквально «после жизни») — это неживые бактериальные продукты или продукты

метаболизма пробиотических микроорганизмов, которые обладают биологической активностью в отношении организма-хозяина. По сути, постбиотики — это полезные продукты жизнедеятельности полезных микроорганизмов. Такого рода метаболиты в большом количестве накапливаются в кисломолочных продуктах в процессе брожения, что и определяет во многом их полезные эффекты. При поступлении в организм постбиотики частично имитируют полезный терапевтический эффект пробиотиков.

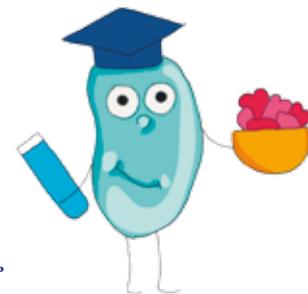
Использование бактериальных продуктов или метаболитов в виде биологических активных добавок рассматривается как новое направление воздействия на кишечную микробиоту. Однако если присмотреться — это «новое» отчасти «хорошо забытое старое». Я уже упоминала, что постбио-



Мы — симбиотики, живем вместе с человеком и помогаем ему.



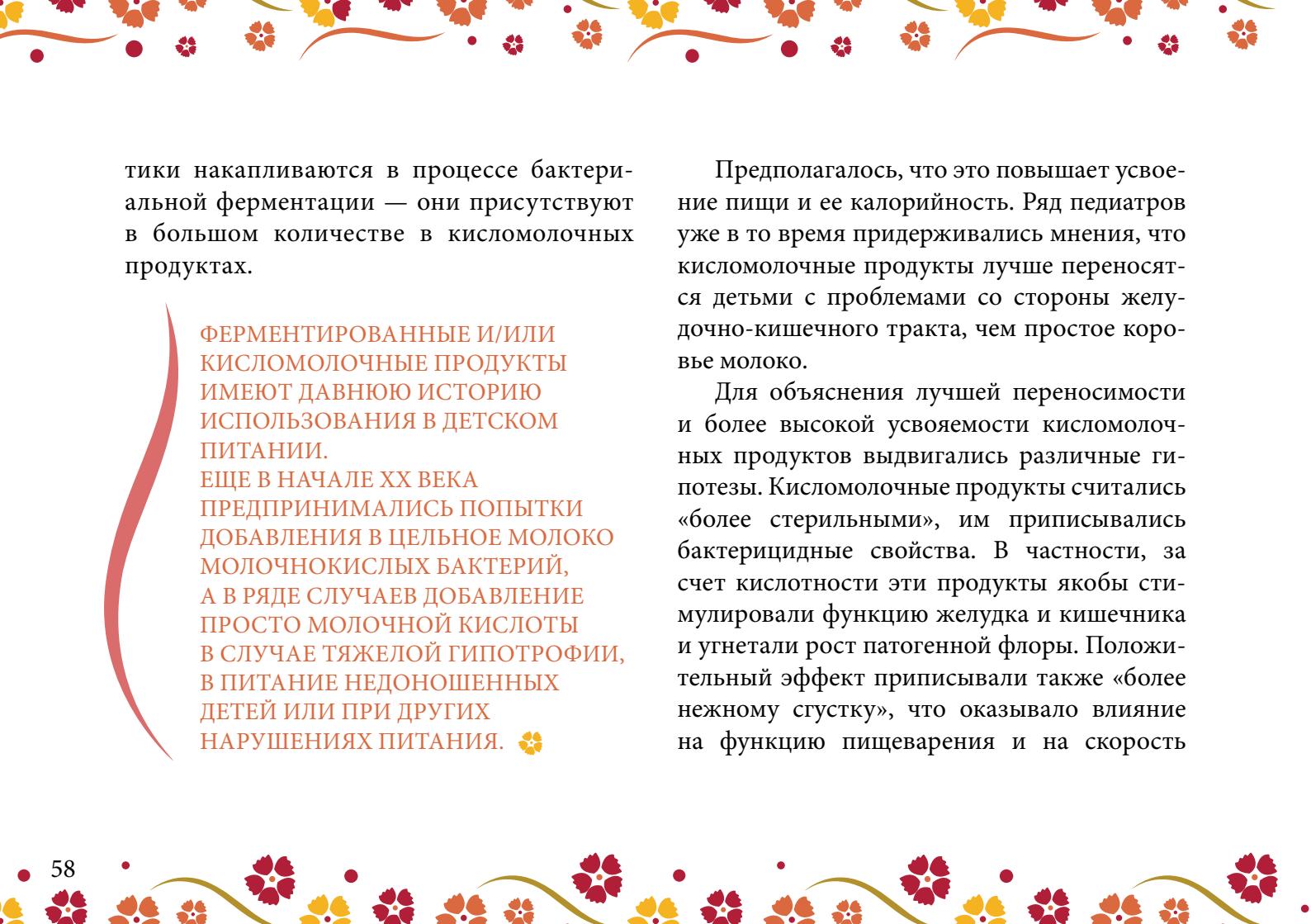
Мы — пробиотики, мы помогаем людям быть здоровыми!



А я смог сделать много полезных продуктов — я постбиотик!



Я пришел со своей едой!
Я — синбиотик!



тиki накапливаются в процессе бактериальной ферментации — они присутствуют в большом количестве в кисломолочных продуктах.

ФЕРМЕНТИРОВАННЫЕ И/ИЛИ КИСЛОМОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ИМЕЮТ ДАВНЮЮ ИСТОРИЮ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ДЕТСКОМ ПИТАНИИ.

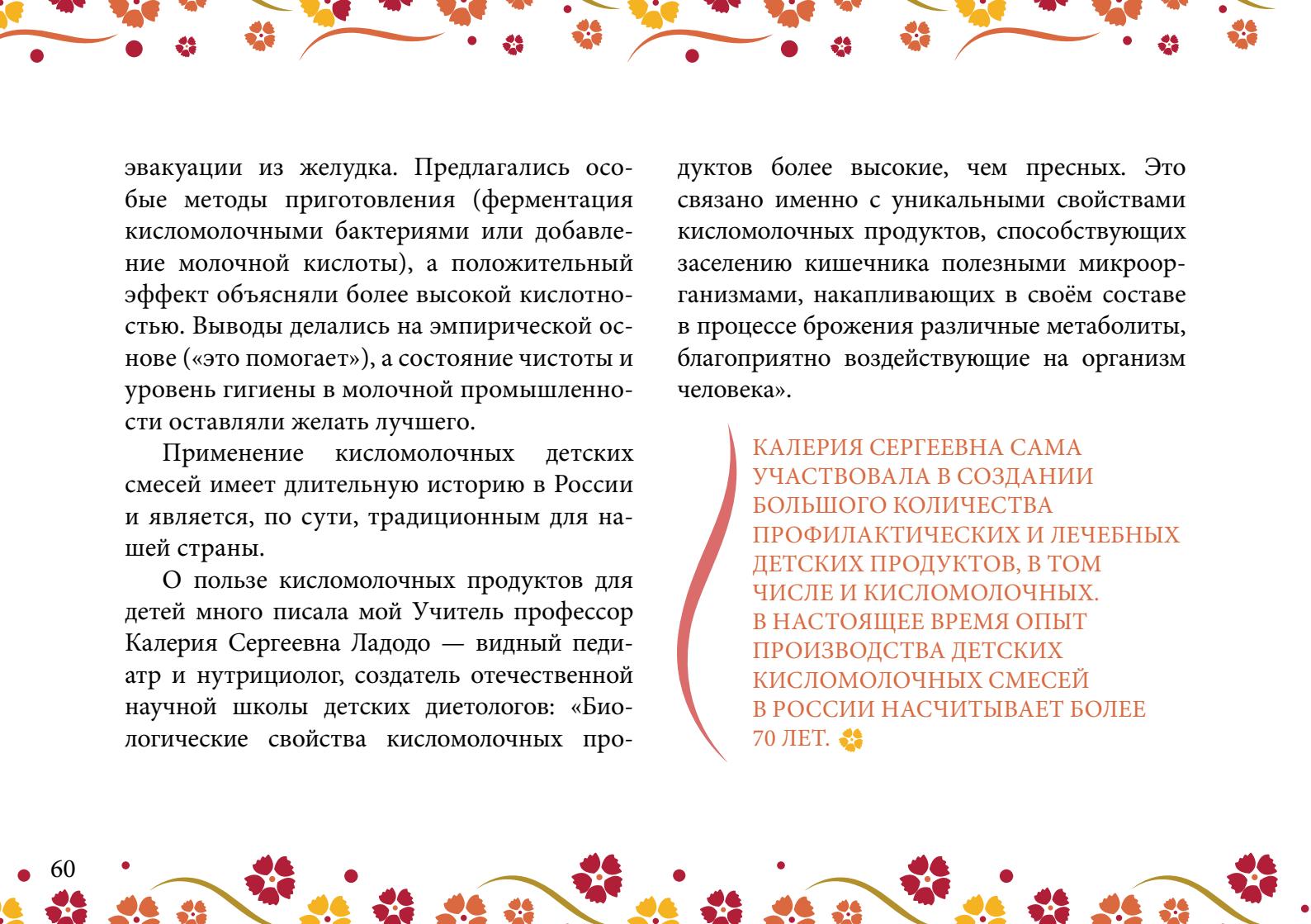
ЕЩЕ В НАЧАЛЕ XX ВЕКА ПРЕДПРИНИМАЛИСЬ ПОПЫТКИ ДОБАВЛЕНИЯ В ЦЕЛЬНОЕ МОЛОКО МОЛОЧНОКИСЛЫХ БАКТЕРИЙ, А В РЯДЕ СЛУЧАЕВ ДОБАВЛЕНИЕ ПРОСТО МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ В СЛУЧАЕ ТЯЖЕЛОЙ ГИПОТРОФИИ, В ПИТАНИЕ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ИЛИ ПРИ ДРУГИХ НАРУШЕНИЯХ ПИТАНИЯ. 

Предполагалось, что это повышает усвоение пищи и ее калорийность. Ряд педиатров уже в то время придерживались мнения, что кисломолочные продукты лучше переносятся детьми с проблемами со стороны желудочно-кишечного тракта, чем простое коровье молоко.

Для объяснения лучшей переносимости и более высокой усвояемости кисломолочных продуктов выдвигались различные гипотезы. Кисломолочные продукты считались «более стерильными», им приписывались бактерицидные свойства. В частности, за счет кислотности эти продукты якобы стимулировали функцию желудка и кишечника и угнетали рост патогенной флоры. Положительный эффект приписывали также «более нежному сгустку», что оказывало влияние на функцию пищеварения и на скорость



Калерия Сергеевна Ладодо



эвакуации из желудка. Предлагались особые методы приготовления (ферментация кисломолочными бактериями или добавление молочной кислоты), а положительный эффект объясняли более высокой кислотностью. Выводы делались на эмпирической основе («это помогает»), а состояние чистоты и уровень гигиены в молочной промышленности оставляли желать лучшего.

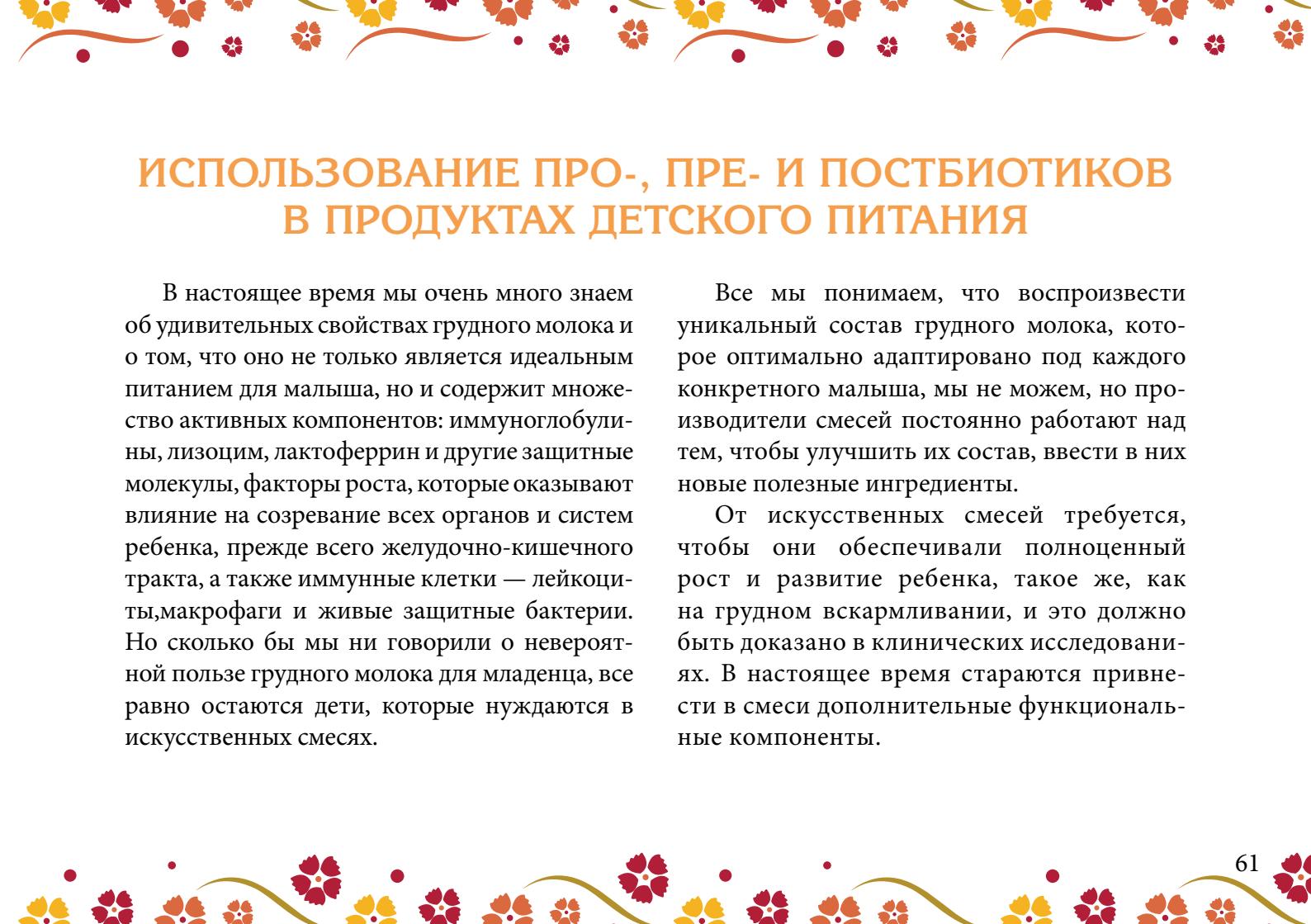
Применение кисломолочных детских смесей имеет длительную историю в России и является, по сути, традиционным для нашей страны.

О пользе кисломолочных продуктов для детей много писала мой Учитель профессор Калерия Сергеевна Ладодо — видный педиатр и нутрициолог, создатель отечественной научной школы детских диетологов: «Биологические свойства кисломолочных про-

дуктов более высокие, чем пресных. Это связано именно с уникальными свойствами кисломолочных продуктов, способствующих заселению кишечника полезными микроорганизмами, накапливающих в своём составе в процессе брожения различные метаболиты, благоприятно воздействующие на организм человека».



КАЛЕРИЯ СЕРГЕЕВНА САМА УЧАСТВОВАЛА В СОЗДАНИИ БОЛЬШОГО КОЛИЧЕСТВА ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНЫХ ДЕТСКИХ ПРОДУКТОВ, В ТОМ ЧИСЛЕ И КИСЛОМОЛОЧНЫХ. В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ОПЫТ ПРОИЗВОДСТВА ДЕТСКИХ КИСЛОМОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ В РОССИИ НАСЧИТЫВАЕТ БОЛЕЕ 70 ЛЕТ.



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРО-, ПРЕ- И ПОСТБИОТИКОВ В ПРОДУКТАХ ДЕТСКОГО ПИТАНИЯ

В настоящее время мы очень много знаем об удивительных свойствах грудного молока и о том, что оно не только является идеальным питанием для малыша, но и содержит множество активных компонентов: иммуноглобулины, лизоцим, лактоферрин и другие защитные молекулы, факторы роста, которые оказывают влияние на созревание всех органов и систем ребенка, прежде всего желудочно-кишечного тракта, а также иммунные клетки — лейкоциты, макрофаги и живые защитные бактерии. Но сколько бы мы ни говорили о невероятной пользе грудного молока для младенца, все равно остаются дети, которые нуждаются в искусственных смесях.

Все мы понимаем, что воспроизвести уникальный состав грудного молока, которое оптимально адаптировано под каждого конкретного малыша, мы не можем, но производители смесей постоянно работают над тем, чтобы улучшить их состав, ввести в них новые полезные ингредиенты.

От искусственных смесей требуется, чтобы они обеспечивали полноценный рост и развитие ребенка, такое же, как на грудном вскармливании, и это должно быть доказано в клинических исследованиях. В настоящее время стараются привнести в смеси дополнительные функциональные компоненты.



Во многие смеси добавляются пребиотические компоненты, эта идея «подсказана» самой природой — пребиотические олигосахариды присутствуют в большом количестве в грудном молоке. Ряд смесей содержит пробиотики, есть также ферментированные смеси, содержащие пост-

биотики. Учитывая значение кишечной микробиоты для здоровья ребенка, важным свойством новой смеси считается ее способность стимулировать становление и развитие здоровой кишечной микробиоты, приближенной к микробиоте детей на грудном вскармливании.

ВМЕСТО ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Если подытожить всё вышесказанное о влиянии различных факторов на состав кишечной микробиоты, то грудное вскармливание, при необходимости — правильный выбор смеси, а в дальнейшем «здоровое» питание с большим количеством растительной клетчатки, овощей и фруктов как в свежем, так и в термически обработанном виде,

включение в рацион ферментированных продуктов, в том числе кисломолочных, а также продуктов «функционального питания», обогащенных про-, пре-, синбиотиками, способствует формированию «здоровой» микробиоты кишечника.

Негативным фактором, влияющим на состав микробиоты, является использование



препаратов, обладающих антибактериальной активностью (антибиотики, антисептики), поэтому назначение таких лекарственных средств должно проводиться только врачом и при наличии показаний. При приеме антибиотиков рекомендовано одновременное назначение пробиотических препаратов или препаратов-синбиотиков.

Курсы про- и синбиотиков в виде фармпрепаратов или биологически активных добавок могут быть также рекомендованы с профилактической целью при путешествиях (особенно в жаркие страны), когда значительно могут меняться и микробное окру-

жение, и питание; при высоких физических нагрузках, стрессах, при острых респираторных заболеваниях. Так, нередко я советую родителям своих маленьких пациентов брать с собой на отдых комплексные пробиотики или синбиотики. Особенно это актуально при летнем морском отдыхе, когда часты вспышки ротавирусных и энтеровирусных инфекций, особенно среди детей. Эти препараты можно использовать и с профилактической целью, что позволяет «поддержать» микробиоценоз кишечника, который лабильно реагирует на изменение состояния нашего организма.

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

**Что мы знаем и не знаем о микробиоте кишечника.
Азбука для родителей**

С.Г. Макарова

Выпускающий редактор У.Г. Пугачёва

Корректор М.Н. Шошина

Верстка Е.В. Зиновьева

Художник-иллюстратор В. Демченко

Подписано в печать 20.05.2021

Формат 70x100/16. Усл. печ. л. 3,4

Тираж 500 экз. Заказ 210028

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель»
119501, г. Москва, ул. Веерная, 22-3-48
Москва, 2021

ISBN 978-5-6046352-1-6



9 785604 635216