

А.И. Хавкин

НИИ педиатрии и детской хирургии, Москва, Российская Федерация

Микрофлора и развитие иммунной системы

Контактная информация:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и эндоскопических методов исследования Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ

Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2, тел.: (499) 487-46-81, e-mail: gastropedclin@gmail.com

Статья поступила: 01.10.2012 г., принята к печати: 05.10.2012 г.

Статья посвящена одному из актуальных вопросов педиатрии — кишечной микрофлоре у детей. Особое внимание уделено процессу формирования микробиоценоза в ранний постнатальный период, реализации основной функции микрофлоры — колонизационной резистентности в тесном взаимодействии со структурами местной иммунной системы. Освещены механизмы формирования толерантности к индигенной микрофлоре и методы коррекции состава микрофлоры с помощью алиментарных фармакобиотиков.

Ключевые слова: микробно-тканевый комплекс, микрофлора, иммунная система, пробиотики.

(Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (5): 86–89)

86

Жизнедеятельность любого организма представляет собой постоянную борьбу между внутренней и внешней средой, причем внешняя среда нередко выступает как фактор агрессии.

Одним из основных факторов защиты внутренней среды организма от агрессивного влияния окружающей среды является правильное функционирование микробно-тканевого комплекса на границе разделения сред: кожа, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), дыхательная система, слизистая оболочка половых и мочевых путей. Наибольшее значение как по протяженности, так и по удельной массе имеет микробно-тканевый комплекс ЖКТ.

Микробно-тканевый комплекс ЖКТ представлен сложной взаиморегулируемой системой микробиоценоза, компонентов слизистой оболочки (гликокаликс, эпителиальные клетки, слизь) и клеток стромы слизистой оболочки (фибробласты, плазматические клетки, лейкоциты, нейроэндокринные клетки, клетки микроциркуляторного русла и др.). Основной составляющей микробно-тканевого комплекса организма является микробиоценоз — комплекс микроорганизмов, покрывающий, как пленка, всю поверхность организма,

которая контактирует с окружающей или чужеродной средой.

При рождении ЖКТ человека стерилен. Прогрессирующая колонизация пищеварительного тракта ребенка в первые месяцы жизни обеспечивается наличием вагинальной микрофлоры матери при естественных родах, кормлением грудью, контактами с окружающей средой, а также последовательным введением в рацион питания разнообразных продуктов.

Антигенная нагрузка, создаваемая бактериями микрофлоры, играет важную роль в созревании иммунной системы, а также в модулировании ее реакций. Некоторые микроорганизмы обладают выраженными иммуногенными свойствами, способствуя развитию лимфоидного аппарата кишечника и местного иммунитета. При нарушениях микроэкологии кишечника, дефиците бифидофлоры и лактобацилл, беспрепятственном бактериальном заселении тонкой кишки возникают условия для снижения резистентности организма. В связи с нарушением резорбции и усвоения питательных веществ ослабляются клеточные и гуморальные факторы защиты. В механизмах колонизационной резистентности важную роль играет блокада адгезии условно-

A.I. Khavkin

Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Russian Federation

Microflora and the development of the immune system

The article deals with the problem of the intestinal microflora, which is one of the most urgent problems in pediatrics. Special attention is paid to the process of microbiocenosis formation during early postnatal period, as well as to the realization of the main microflora function, which consists in colonization resistance in close interaction with the components of the local immune system. The author throws light upon the mechanisms of the development of the tolerance to the indigenous microflora, as well as upon the methods of the microflora correction with the help of alimentary pharmacobiotic drugs.

Key words: microbial-intestinal tissue complex, microflora, immune system, probiotics.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2012; 11 (5): 86–89)

патогенных микроорганизмов к поверхности слизистой оболочки ЖКТ с участием иммуноглобулинов, а также факторы неспецифической защиты: фагоцитарная активность лейкоцитов, системы комплемента и лизоцима, естественные киллеры и др.

Механизмы защиты человека микрофлорой кишечника от колонизации экзогенными патогенными микроорганизмами и подавления роста уже имеющихся в кишечнике патогенных микроорганизмов заключаются в конкуренции микрофлоры за питательные вещества и участки связывания, а также в выработке нормальной микрофлорой определенных ингибирующих рост патогенов субстанций [1].

Адгезия и колонизация большим числом бактерий связана с увеличением пенетрации и миграцией бактерий в лимфоидные органы. Бактерии, населяющие кишечник, участвуют в реализации иммунологических защитных механизмов. При токсической или антигенной атаке энтероциты путем определенных активирующих сигналов стимулируют экспрессию генов, отвечающих за транскрипцию и трансляцию молекул цитокинов. Кроме того, происходит выброс факторов роста, необходимых для стимуляции пролиферации и дифференцировки поврежденного участка слизистой оболочки [2, 3].

Большое значение в реализации первичного иммунного ответа играют т.н. патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, или PAMP (patogen-associated

molecular patterns), и соответствующие им рецепторы врожденной иммунной системы — паттерн-распознающие рецепторы, или PRR (pattern-recognition receptors) [4]. Наиболее известные PAMP — бактериальный липополисахарид (грамотрицательные бактерии), липотейхоевые кислоты (грамположительные бактерии), пептидогликан (грамотрицательные и грамположительные бактерии), маннаны, бактериальная ДНК, двуспиральная РНК (вирусы) и глюканы (грибы) (табл.).

PAMP синтезируются только микроорганизмами, и их появление служит сигналом о наличии в организме хозяина инфекции. К рецепторам, распознающим патогены, относят Scavenger- (захватчики, или мусорщики), NOD- (распознающие внутриклеточные патогены) и Toll-like рецепторы (TLR). PRR, подразделяясь на несколько классов белковых молекул, по функции делятся на эндоцитозные и сигнальные [4, 5].

Эндоцитозные PRR (маннозные и Scavenger-рецепторы) экспрессированы на поверхности фагоцитов. После распознавания соответствующего PAMP они опосредуют поглощение и доставку к лизосомам патогена, где и происходит его разрушение с образованием антигенных детерминант и запуск классического иммунного ответа.

TLR также способны распознавать микробные структуры и активировать эволюционно древний сигнально-трансдуктивный путь, участником которого является фактор транскрипции NF-κB — эффектор транскрипции,

Хилак форте

препарат для восстановления микрофлоры кишечника

- Способствует росту нормальных симбионтов кишечника
- Создает неблагоприятные условия для жизнедеятельности патогенных микроорганизмов
- Улучшает синтез витаминов группы В и К
- Стимулирует регенерацию эпителиальных клеток кишечной стенки
- Разрешен к применению с первых дней жизни



С первого дня
антибиотикотерапии

Таблица. Цитокин-стимулирующие бактериальные компоненты

	Компоненты бактериальной клетки	Стимулирующая концентрация, нг/мл
1	Полисахариды	2500
2	Тейхоевые кислоты	1000
3	Пептидогликаны	100
4	Белки-порины	10
5	Липид-ассоциированный протеин	1
6	Липиды	0,1
7	Гликопротеины	0,05
8	Поверхностные белки	0,01

активирующий синтез провоспалительных цитокинов. У человека идентифицировано 13 генов, кодирующих синтез TLR. Они обнаружены на макрофагах, дендритных клетках, эозинофилах, тучных клетках, естественных киллерах, Т и В лимфоцитах, интестинальных эпителиоцитах. TLR в небольших количествах обнаруживаются уже при рождении ребенка, и только после контакта с микрофлорой их число увеличивается [2].

Большинство TLR располагается на поверхности клеток, реже в цитоплазме, в области аппарата Гольджи. На мембране клеток обычно находятся рецепторы, которые связываются с бактериями, простейшими и грибами. Распознавание вирусов и внутриклеточных микробов обеспечивают TLR, расположенные на внутренних структурах клеток. В результате активации ядерных факторов начинается транскрипция РНК с последующим синтезом белков. Клетка активируется, в ней начинается синтез разнообразных цитокинов. Экспрессия цитокинов эпителиоцитами происходит при участии фактора транскрипции NF- κ B — ДНК-связывающего белка, активирующего множество провоспалительных механизмов и участвующего в синтезе провоспалительных цитокинов, хемокинов, белков адгезии, необходимых для реализации иммуновоспалительной функции. В покое NF- κ B связан со своим ингибитором (I κ B), так что его сигнальная аминокислотная последовательность, отвечающая за транспорт в ядро, маскируется, и NF- κ B остается в цитоплазме. Фосфорилирование I κ B с помощью I κ B-киназ (I κ B α и I κ B β) приводит его к деструкции. Это позволяет NF- κ B транслоцироваться в ядро, связываться с энхансерными последовательностями и активировать транскрипцию генов-мишеней, кодирующих синтез медиаторов воспаления, например интерлейкинов 1, 8, фактора некроза опухолей α . Установлено, что патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (LPS, пептидогликаны, флагеллины, одноцепочечные молекулы ДНК, бактериальные и грибковые липопротеиды) запускают TLR-опосредованную активацию NF- κ B. Мишенями для NF- κ B также служат гены молекул адгезии, острофазовых белков, ферментов воспаления (NO-синтазы и циклооксигеназы, молекул главного комплекса гистосовместимости и т.д.). Патогенные микроорганизмы соединяются с TLR эпителиального слоя ЖКТ и активируют их. Клетки эпителия начинают продуцировать хемокины,

которые привлекают к этому месту нейтрофилы и макрофаги, которые в свою очередь фагоцитируют вторгшиеся микробы. Если микроорганизмов много, они активируют TLR на лейкоцитах. Это усиливает фагоцитоз микроорганизмов. Для реализации эффекта с сигнальных PRR не требуется пролиферации клеток и формирования антиген-специфического клона (необходимых при адаптивном иммунном ответе), эффекторные реакции после распознавания данными рецепторами PAMP наступают немедленно, что объясняет высокую скорость врожденных иммунных реакций.

В дальнейшем дендритные клетки передают переработанный микробный антиген в комплексе с молекулой главного комплекса гистосовместимости II класса Т и В лимфоцитам и стимулируют продукцию цитокинов. В результате развивается адаптивный иммунный ответ по 1-му (созревают цитотоксические Т лимфоциты, убивающие микроорганизмы) или 2-му типу (созревают плазматические клетки, которые продуцируют антитела, связывающие микроорганизмы).

Реализация иммуномодулирующего эффекта кишечной микрофлоры обусловлена влиянием на дифференцировку Т лимфоцитов-хелперов (Th) в пейеровых бляшках. Процесс дифференцировки, определяющий в дальнейшем характер иммунного ответа, зависит не только от антиген-презентирующей системы, но и от количественного содержания, структуры антигена, времени его экспозиции, микроокружения. Повышенная интенсивность синтеза Th₁-субпопуляции CD4+, определяющей противоинфекционный иммунный ответ, обусловлена медиаторами межклеточного взаимодействия — интерлейкинами 2, 12 и интерфероном γ . Последний в свою очередь блокирует продукцию субпопуляции Th₂, ответственной за развитие atopической аллергии. Реализация дифференцировки в сторону Th₂ обуславливает (благодаря интерлейкину 4, который блокирует синтез Th₁, а также интерлейкинам 13 и 5) созревание, активацию и увеличение числа эозинофилов, а также повышение концентрации IgE. Субпопуляция Th₃, индуцируемая *Lactobacillus*, синтезирует трансформирующий фактор роста β , препятствующий развитию atopии, и противовоспалительный интерлейкин 10, который переключает дифференцировку с Th₂ на Th₁-иммунный ответ [1, 5].

В силу ряда причин у детей может нарушаться становление нормального микробиоценоза, кооперации микробиоты с клетками хозяина. В результате этого процесса, который в отечественной литературе обозначают термином «дисбактериоз», может развиться ряд патологических состояний: от моторных нарушений ЖКТ до аллергических реакций. В ряде случаев эти нарушения требуют коррекции для прерывания патологического круга с помощью биологически активных препаратов.

Существует множество средств, оказывающих влияние на состав кишечной микробиоты: препараты, содержащие лиофилизированные или живые пробиотические штаммы, пребиотики, продукты жизнедеятельности бактерий и др.

Практический опыт показывает, что наилучший эффект при коррекции дисбиотических нарушений достигается в случае комплексного использования

средств, которые содержат сразу пробиотические штаммы бактерий, пребиотики и метаболитные препараты — алиментарные фармакобиотики. К последнему классу относится высокоэффективный препарат Хилак форте. Он содержит продукты метаболизма нормальной микрофлоры толстой кишки (лактобактерий, кишечной палочки и энтерококков). Средство способствует восстановлению нарушенного зубиоза биологическим путем, поддерживая равновесие микробиоценоза. Биологическая активность 1 мл препарата соответствует активности примерно 10^{10} – 10^{11} живых микроорганизмов. Он является уникальным по своему составу и действию, может применяться в педиатрической практике с рождения (в т. ч. у недоношенных детей). После приема внутрь пре-

парат действует только в просвете кишечника, не всасывается в кровь и выводится из пищеварительного тракта с калом. Детям первых 3 лет жизни препарат назначают по 15–20 капель 3 раза в день, в более старших возрастных группах — по 20–40 капель 3 раза в день, взрослым — по 40–60 капель 3 раза в день до или во время приема пищи, смешивая с небольшим количеством жидкости (за исключением молока). Продолжительность курса терапии 14 дней. Обычно препарат не применяют одновременно с лактосодержащими препаратами.

Таким образом, все вышеперечисленные факты позволяют считать Хилак форте перспективным средством для лечения дисбактериоза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хавкин А. И. Микрофлора пищеварительного тракта. М.: ФСП. 2006. 424 с.
2. Дубровская М. И., Мухина Ю. Г., Кафарская Л. И., Шумилов П. В. Современные представления о механизмах формирования иммунного ответа слизистой оболочки кишечника у детей раннего возраста. *Трудный пациент*. 2006; 6.
3. Урсова Н. И., Римарчук Г. В., Щеплягина Л. А., Савицкая К. И. Современные методы коррекции дисбиоза кишечника у детей. Уч. пос. М.: МОНИКИ. 2000.

4. Хромова С. С., Шкопоров А. Н., Ефимов Б. А., Тарабрина Н. П., Черная З. А., Кафарская Л. И. Микрофлора кишечника и механизмы иммунорегуляции. *Вопросы детской диетологии*. 2005; 3 (1): 92–96.
5. Урсова Н. И. Особенности формирования хронической патологии у детей в экологически неблагоприятных условиях (факторы риска, лечение и реабилитация). *Автореф. ... дис. докт. мед. наук. М.* 2001. 38 с.

Из истории медицины

К Всемирному дню борьбы с диабетом: открытие инсулина

Всемирный день борьбы с диабетом был введен в 1991 г. Международной диабетической федерацией и Всемирной организацией здравоохранения в ответ на угрозу возрастания заболевания диабетом во всем мире. В январе 1922 г. впервые в истории молодой канадский ученый Фредерик Бантинг (1891–1941), сделал инъекцию инсулина, спас жизнь 14-летнему мальчику, страдавшему тяжелой ювенильной формой сахарного диабета. Вместо того чтобы получить патент на инсулин и впоследствии сказочно разбогатеть, Бантинг передает все права Торонтскому университету. В дальнейшем права на производство инсулина перешли к Канадскому совету по медицинским исследованиям, и в конце 1922 г. новый препарат появился на рынке лекарств. С 2007 г. Всемирный день борьбы с диабетом проводится под эгидой ООН. 14 ноября было выбрано в связи с тем, чтобы увековечить заслуги Ф. Бантинга, родившегося в этот день.

Долгие века люди не знали средства для борьбы с этой болезнью, и диагноз «сахарный диабет» не оставлял пациенту никакой надежды не только на выздоровление, но и на жизнь. Открытие Ф. Бантинга спасло жизнь миллионам людей, за что ученый был удостоен Нобелевской премии. И хотя сахарный диабет неизлечим по сей день, благода-

ря инсулину люди научились держать эту болезнь под контролем.

В мае 1921 г. Бантинг и его коллега Чарльз Бест, 21-летний студент-медик, умеющий хорошо определять содержание сахара в крови и моче, приступили к серии экспериментов. Ученый перевязал у нескольких собак выводной проток поджелудочной железы. Затем он переждал несколько недель, пока та часть поджелудочной железы, которая вырабатывает пищеварительный сок, не сморщилась, подвергшись атрофии. Тогда он умертвил животных, а из остатков поджелудочной железы сделал кашицу и, очищая ее, получил чистую жидкость, после чего начал экспериментировать с этим соком. И вот наступил долгожданный день триумфа — 27 июля 1921 г. собаке с удаленной поджелудочной железой и находящейся в прекоме, ввели экстракт атрофированной поджелудочной железы. Тут-то и наступил решающий момент: если идея Бантинга правильная, то после этой инъекции содержание сахара в крови собаки, заболевшей сахарной болезнью вследствие удаления поджелудочной железы, должно было снизиться. Вскоре Бест, производивший один за другим анализ крови, радостно воскликнул: «Содержание сахара в крови падает, мы правы!» Да, они были правы, и задача теперь состояла лишь в том, чтобы получить это водянистое вещество, безусловно, являющееся гормоном островков Лангерганса, в воз-



Фредерик Бантинг

можно более чистом виде и применять его у людей, страдающих сахарной болезнью.

Через шесть месяцев это удалось, и чистую, как вода, жидкость, содержащую благословенный гормон — инсулин, можно было вводить людям. Поначалу Бантинг назвал полученный экстракт «ислетинном», но, по предложению Д. Маклеода, оказавшего в свое время молодому ученому необходимую поддержку для проведения лабораторных опытов, переименовал его в инсулин (от лат. *insula* — остров).