

УДК 616.34-008.87

Физиологическое значение кишечной микрофлоры

С.Ю. Кучумова, Е.А. Полуэктова, А.А. Шептулин, В.Т. Ивашкин

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГОУ ВПО
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»)

Physiological value of intestinal microflora

S.Yu. Kuchumova, Ye.A. Poluektova, A.A. Sheptulin, V.T. Ivashkin

Цель обзора. Рассмотреть основные функции микроорганизмов, заселяющих желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека, методы диагностики их качественного и количественного состава, состояния, при которых возможно развитие нарушения баланса кишечной микрофлоры, а также возможные способы его коррекции.

Основные положения. Организм человека заселен примерно 500 видами микроорганизмов. Наиболее представительна по качественному и количественному составу микрофлора желудочно-кишечного тракта. Плотность бактерий неуклонно растет от достаточно подвижной тонкой кишки к менее подвижной толстой. Микробиоценозы характеризуются сложной иерархической структурой, различными межвидовыми отношениями и выполняют множество функций, выходящих далеко за пределы ЖКТ, таких как иммуномодулирующая, синтетическая, детоксикационная и антиканцерогенная, абсорбционная, пищеварительная, двигательная, защитная.

В настоящее время существуют два принципиально различных подхода для определения кишечной микрофлоры – прямой и косвенный. Прямые методы основаны на выявлении живой культуры.

The aim of review. To discuss basic functions of microorganisms colonizing human *gastro-intestinal tract* (GIT), methods of diagnostics of their qualitative and quantitative composition, state at which imbalance of intestinal microflora is possible and treatment options.

Original positions. The human body is inhabited by approximately 500 species of microorganisms. Microflora of gastro-intestinal tract is most representative both by qualitative and quantitative composition. The density of bacteria steadily grows from quite mobile small intestine to less mobile large intestine. Microbiocenoses are characterized by complex hierarchical structure, various interspecies attitudes and carry out set of functions beyond GIT, i.e. immunomodulating, synthetic, absorptive, detoxifying, anticarcinogenic, alimentary, motor and protective.

Now there are essentially two various approaches for assessment of intestinal microflora – direct and indirect. Direct methods are based on revealing of living culture. They include culture of smallintestinal aspirate or biopsy specimen. Indirect methods, like various breath tests are based on revealing of bacteria metabolism products in the exhaled air. In the last years in clinical practice chemical methods, in particular *gas chromatogra-*

Кучумова С.Ю. – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова
Полуэктова Елена Александровна – кандидат медицинских наук, врач-терапевт отделения общей терапии клини-
ки пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко УКБ № 2 ПМГМУ
им. И.М. Сеченова. Контактная информация для переписки: poluektova@rambler.ru

Шептулин Аркадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних
болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация для переписки: arkalshep@gmail.com; 119991, Москва,
ул. Погодинская, д.1, стр.1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии
им. В.Х.Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Ивашкин Владимир Трофимович – академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пропедевти-
ки внутренних болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация для переписки:
v.ivashkin@gastro-j.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, клиника пропедевтики внутренних болезней,
гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова

К ним относится посев тонкокишечного аспирата или биоптата. Косвенные методы основаны на выявлении в выдыхаемом воздухе продуктов метаболизма бактерий – это различные дыхательные тесты. В последние годы в клиническую практику активно внедряются химические методы, в частности газовая хроматография (ГХ) в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС), применяется метод флуоресцентной гибридизации ДНК *in situ* (FISH), получил достаточно широкое распространение способ определения микроорганизмов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР-диагностика).

Круг заболеваний, сопровождающихся нарушением баланса кишечной микрофлоры, очерчен пока предположительно. Для коррекции нарушенной кишечной микрофлоры могут применяться пробиотики, в качестве симптоматического лечения – пеногасители. Однако теоретическая база, объясняющая действие этих групп препаратов, остается недостаточной, что требует дальнейших исследований в данной области.

Заключение. Кишечная микрофлора – неотъемлемая часть каждого индивидуума. Необходимо дальнейшее изучение ее функций, состояний, приводящих к нарушению качественного и количественного состава микроорганизмов, заселяющих желудочно-кишечный тракт человека, а также исследование механизма действия пробиотиков и препаратов симптоматического действия (пеногасителей).

Ключевые слова: нормальная микрофлора человека, посев тонкокишечного аспирата или биоптата, дыхательные тесты, пробиотики, пеногасители.

Классификация микроорганизмов

Микроорганизмы – наиболее обширная и древняя форма организации жизни на земле, возникшая около 3–4 миллиардов лет назад, в архейскую эру, задолго до появления растений, животных и самого человека.

В настоящее время микробы заселяют практически любую среду (почву, воду, воздух) и составляют самую многочисленную и разнообразную группу живых существ.

К микромиру относятся бактерии, грибы, простейшие, вирусы и прионы. Они различаются по размерам, сложности строения, физиологии, количеству генов, распространенности в природе и патогенности (табл. 1) [6].

phy (GC) in combination to *mass spectrometry* (GC-MS) are actively developed, the method of fluorescent DNA hybridization *in situ* (FISH) is applied, *polymerase chain reaction* (PCR-diagnostics) became quite widespread method of microorganisms assessment.

The range of diseases accompanying by imbalance of intestinal microflora, is outlined quite presumably. Probiotics can be applied for treatment of disordered intestinal microflora, defoamers — as symptomatic treatment. However the theoretical base explaining action of these agents, remains poor, that requires the further studies in this area.

Conclusion. Intestinal microflora is integral part of each individual. Further studying of its functions, the states interfering qualitative and quantitative composition of microorganisms, colonizing human gastrointestinal tract, as well as the mechanism of action of probiotics and drugs of symptomatic action (defoamers) is necessary.

Key words: normal human microflora, culture of smallintestinal aspirate or biopsy specimen, breath tests, probiotics, defoamers.

Бактерии – группа микроскопических, преимущественно одноклеточных, организмов, обладающих клеточной стенкой, но не имеющих оформленного ядра (прокариоты) – царство *Procariotae*.

Грибы – разнородные нефотосинтезирующие микроорганизмы, имеющие четко ограниченное ядро, отделенное от цитоплазмы ядерной мембраной (эукариоты) – относятся к царству *Fungi*.

Простейшие – эукариотические одноклеточные микроорганизмы, представляющие царство *Animalia*.

Вирусы – мельчайшие микроорганизмы, не имеющие клеточного строения, содержащие один тип нуклеиновой кислоты – царство *Vira*.

Таблица 1

Классификация микроорганизмов

Представители	Уровень организации	Размер, мкм	Число генов	Распространение в природе
Прионы	Макромолекулы	0,1–0,3	1	Внутриклеточные паразиты
Вирусы	Частицы	0,01–0,4	До 100	
Бактерии	Прокариоты	1–10	До 5000	В живой и неживой природе
Грибы	Эукариоты	1–30	До 5000	
Простейшие	Эукариоты	10–50	До 10000	

Прионы — белковые инфекционные агенты, вызывающие тяжелые заболевания центральной нервной системы у человека и млекопитающих, такие как болезнь Крейтцфельда—Якоба, куру, губчатая энцефалопатия крупного рогатого скота.

От деятельности микроорганизмов зависит жизнь макромира, поскольку они участвуют в круговороте газов, химических веществ и энергии. Многие из них безвредны, т. е. являются патогенными для человека, животных и растений. Микробные клетки испытывают беспрестанное давление со стороны окружающей среды, в связи с чем постоянно эволюционируют, однако изменчивость микроорганизмов — это движущая сила для совершенствования системы защиты от них животных и человека.

История изучения

Несмотря на то, что микроорганизмы существуют уже более 4 миллиардов лет, наиболее благоприятные условия для их эволюции возникли около 100 тыс. лет назад, когда неандертальцы начали обитать в общих жилищах. Тем не менее, на протяжении достаточно длительного времени человек жил в окружении невидимых существ, использовал продукты их жизнедеятельности, страдал от вызываемых ими болезней, но не видел их.

Но древние мыслители и ученые догадывались о существовании микромира. Еще в III—IV веках до н. э. основоположник медицины Гиппократ высказал предположение о том, что болезни вызываются невидимыми частицами — «миазмами». Эта точка зрения существовала вплоть до XV века. В XV веке итальянский врач Д. Фракасторо предложил теорию «контагия», который по его словам представлял собой заражение, переходящее с одного индивидуума на другой. Своей гениальной догадкой Фракасторо предвосхитил открытие микробов, которые еще длительное время оставались неизвестными человечеству.

Попытки преодолеть созданный природой барьер и расширить возможности человеческого глаза были сделаны давно. При археологических раскопках в Древнем Вавилоне находили двояковыпуклые линзы из отшлифованного горного хрусталя — самые простые оптические приборы, которые послужили первым шагом на пути в микромир.

Совершенствование оптической техники произошло в 1610 г. при создании Г. Галлилеем первого в мире микроскопа, однако ученый считал свое изобретение лишь средством развлечения, что помешало ему стать первооткрывателем нового мира.

Более совершенный микроскоп, состоящий из двух двояковыпуклых линз, дававших увеличение примерно в 30 раз, сконструировал и использовал

для изучения строения растений английский физик и изобретатель Р. Хук (1635—1733).

Но первым человеком, увидевшим микроорганизмы, был голландец Антони ван Левенгук (1653—1732). Изготавливаемые им линзы давали 150—300-кратное увеличение. Необычность микромира настолько потрясла его, что всю оставшуюся жизнь Левенгук посвятил его изучению.

В настоящее время неотъемлемыми методами изучения микроорганизмов служат световая, а также электронная микроскопия и их разновидности (световая, темнопольная, фазово-контрастная, люминесцентная).

Нормальная микрофлора человека

Организм человека заселен примерно 500 видами микроорганизмов. Доминирующая роль принадлежит бактериям, вирусы и простейшие представлены значительно меньшим количеством видов. Микроорганизмы находятся в состоянии равновесия друг с другом и организмом человека (эубиоз).

С современных позиций нормальную микрофлору человека следует рассматривать как совокупность множества микробиоценозов (сообществ микроорганизмов), характеризующихся определенным видовым составом и занимающих тот или иной биотоп (место обитания) в организме. Провести четкую грань между комменсалами (микроорганизмами, существующими за счет организма-хозяина) и условно-патогенными микробами, входящими в состав нормальной микрофлоры, невозможно. Это связано с тем, что колонизация любым видом бактерий, способным выживать в организме человека, может приводить к развитию инфекционной патологии. В большинстве случаев развитие инфекции происходит не за счет *вирулентности* самого возбудителя (способности вызывать инфекционный процесс), а зависит от состояния защитных систем макроорганизма. *Вирулентность отражает степень патогенности различных штаммов каждого патогенного вида. К критериям, определяющим вирулентность микробов, относят инфекционность (способность заражать макроорганизм), возможность колонизации (заселение очагов первичного инфицирования), инвазивность (способность проникать в ткани) и токсигенность (способность вырабатывать ядовитые вещества)* [6]. Принято считать, что у здорового человека характеристики патогенных или условно-патогенных имеют не более 15% кишечных микробов.

В норме многие ткани и органы человека свободны от микроорганизмов. Стерильны внутренние органы, головной и спинной мозг, альвеолы легких, внутреннее и среднее ухо, кровь, лимфа, спинномозговая жидкость, матка, почки и мочеточники [19].

Таблица 2

Распространение микрофлоры в желудочно-кишечном тракте

Виды	Частота выделения	Виды	Частота выделения
Полость рта и носоглотки			
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	<i>Actinomyces</i>	++
<i>S. epidermidis</i>	+++	<i>Treponema</i>	++++
<i>Streptococcus A u B</i>	++++	<i>Fusobacterium</i>	++++
<i>S. pneumoniae</i>	++	<i>Candida</i>	++
<i>Enterococcus</i>	+	<i>Bacteroides</i>	+++
<i>Lactobacillus</i>	+++	<i>Peptostreptococcus</i>	+
<i>Neisseria</i>	+++	<i>Prevotella</i>	++++
<i>Porphyromonas</i>	++++	<i>Haemophilus</i>	+
<i>Streptococcus veridans</i>	++++	<i>Veilonella</i>	++++
Пищевод и желудок			
Выжившие бактерии из дыхательных путей и пищевых масс	+	<i>Helicobacter pylori</i>	+++
Тонкая кишка			
<i>Enterococcus</i>	++	<i>Staphylococcus</i>	++
<i>Lactobacillus</i>	++++	<i>Peptostreptococcus</i>	+
<i>Enterobacteriaceae</i>	++++	<i>Bifidobacterium</i>	++++
Толстая кишка			
<i>Bacteroides</i>	++++	<i>Enterococcus</i>	+++
<i>Clostridium</i>	++	<i>Peptostreptococcus</i>	+++
<i>Candida</i>	+	Плесневые грибы	++
<i>Enterobacteriaceae</i>	++	<i>Staphylococcus</i>	++

«++++» — выделяют практически всегда, «+++» — обычно выделяют, «++» — выделяют часто, «+» — выделяют редко.

На всех открытых поверхностях и полостях формируется микрофлора, специфичная для каждого конкретного биотопа. Выделяют биотопы кожи, слизистых, верхних дыхательных путей, пищеварительного тракта и наружных отделов мочеполовой системы. Общее количество микробных клеток (10^{14} – 10^{16}) превышает число клеток органов и тканей организма вместе взятых.

Классификация микрофлоры человека

Нормальная микрофлора человека может быть резидентной и транзитной. *Резидентная* (облигатная) микрофлора представлена постоянно присутствующими в организме микробами: к ним относятся, например, бифидо- и лактобактерии кишечника. *Транзитная* (непостоянная) микрофлора не способна к длительному существованию в организме и попадает на кожу или слизистые оболочки из окружающей среды — стафилококки, стрептококки и дрожжеподобные бактерии.

В зависимости от особенностей метаболизма выделяют протеолитическую и сахаролитическую микрофлору. *Протеолитические* микроорганиз-

мы (кишечная палочка, бактероиды, протей, клостридии) расщепляют белки до азотистых соединений, а *сахаролитические* (бифидо- и лактобактерии, энтерококки) метаболизируют углеводы [6].

По отношению к молекулярному кислороду бактерии можно разделить на 3 основные группы:

— *облигатные аэробы*, растущие только при наличии кислорода. К этой группе можно отнести большинство прокариотических организмов;

— *облигатные анаэробы*, кислород для которых токсичен. Таковыми являются бактероиды, клостридии ботулизма, столбняка, газовой гангрены;

— *факультативные анаэробы*, растущие как при наличии, так и при отсутствии кислорода, такие как кишечная палочка, стрепто-, стафилококки.

Количество анаэробных бактерий в организме человека значительно превышает количество аэробов [6].

Состав и распределение нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта

Микрофлора желудочно-кишечного тракта наиболее представительна по качественному и количественному составу. Известно, что плотность бактерий неуклонно растет от достаточно подвижной тонкой кишки к менее подвижной толстой.

Ротовая полость. В полости рта на микроорганизмы действует слюна, содержащая лизоцим, однако здесь всегда имеются области, легко колонизируемые микроорганизмами (например, десневые карманы, щели между зубами). Анаэробов в ротовой полости в 10 раз больше, чем аэробов. Среди бактерий доминирующее положение занимают стрептококки (до 60% всей микрофлоры ротоглотки). Также распространены бактероиды, актиномицеты, фузобактерии и вейонеллы (табл. 2). [18] Здесь же обитают спирохеты рода *Leptospira*, *Borrelia* и *Treponema*, микоплазмы (*M. salivarium*), грибы рода *Candida* и разнообразные простейшие (*Entamoeba buccalis*, *Entamoeba dentalis*, *Trichomonas buccalis*). У здоровых людей микрофлора полости рта выполняет функции биологического барьера, препятствующего размножению болезнетворных бактерий, попадающих в полость рта из внешней среды.

Желудок. В желудке здорового человека микробов практически нет, что вызвано действием желудочного сока, который имеет низкое значение pH, губительное для многих микроорганизмов. Таким образом, риск развития инфекций, вызываемых патогенными микробами, обитающими в желудке, не высок, но возрастает при ахлоргидрии или проведении антисекреторной терапии. Микрофлора желудка может быть представлена немногочисленными лактобактериями, единичными грамотрицательными бактериями (см. табл. 2) [18]. Отдельные виды (например, пилорический геликобактер) адаптированы к обитанию на слизистой оболочке желудка, но общее количество микроорганизмов обычно не превышает 10^3 бактерий в 1 мл содержимого [38].

Тонкая кишка. Верхние отделы тонкой кишки (в частности, двенадцатиперстная) относительно свободны от бактерий, что связано с неблагоприятным действием щелочного pH и пищеварительных ферментов. Имеются предположения о наличии антимикробных свойств и у желчного, и у панкреатического секретов, однако для уточнения данной гипотезы требуются дополнительные исследования [29]. Тем не менее, в верхних отделах тонкой кишки можно обнаружить лактобациллы и бифидумбактерии (см. табл. 2) [18]. В дистальном направлении количество микроорганизмов постепенно увеличивается. В содержимом тощей кишки здоровых людей может находиться до 10^5 /мл микробных клеток. Состав

их становится более разнообразным, появляются стрептококки, стафилококки, а также другие грамположительные аэробные бактерии и грибы. По мере приближения к илеоцекальному клапану количество микробов в подвздошной кишке увеличивается до 10^7 /мл, в первую очередь за счет энтерококков, кишечной палочки, бактероидов и анаэробных бактерий [1].

Толстая кишка. Самая высокая плотность бактериальных клеток — в толстой кишке, что становится возможным за счет медленного транзита содержимого и отсутствия кислорода в этом сегменте. Количество микробов может достигать 10^{12} в 1 г фекалий, около 95% из них составляют анаэробы (см. табл. 2) [18]. Основными представителями служат грамположительные анаэробные палочки (бифидо-, лакто-, эубактерии), грамположительные спорообразующие анаэробные палочки (клостридии), энтерококки, грамотрицательные анаэробные палочки (бактероиды), грамотрицательные факультативно-анаэробные палочки (кишечные палочки, клебсиелла, энтеробактер). В меньших количествах обнаруживаются стафилококки, дрожжеподобные грибы, а также простейшие и вирусы.

Изменчивость микрофлоры желудочно-кишечного тракта на протяжении жизни

Общее количество бактерий в желудочно-кишечном тракте достигает 10^{14} . При этом нормальная микрофлора изменяется на протяжении всей жизни в зависимости от влияния различных факторов, однако к периоду полового созревания ее профиль становится относительно стабильным. Микрофлора новорожденных весьма отличается от микрофлоры взрослых, которая, в свою очередь, несколько отлична от таковой у пожилых [33, 38].

В течение внутриутробного периода организм человека развивается в стерильных условиях полости матки, и его первый контакт с микробными клетками происходит при прохождении через родовые пути и в первые сутки самостоятельной жизни. Начинается интенсивная колонизация кожных покровов и слизистой оболочки органов, соприкасающихся с внешней средой, что ведет к формированию микроэкологической системы — в течение нескольких часов *Staphylococcus epidermidis* колонизирует кожу, α -стрептококки — носоглотку, грамотрицательные аэробы и смешанные анаэробы — желудочно-кишечный тракт. В случае родоразрешения путем кесарева сечения состав микробов, колонизирующих организм новорожденного, иной: отмечается дефицит лактобацилл, энтеробактерий и дифтероидов [38].

Тип питания новорожденного также влияет на состав микрофлоры ЖКТ. У детей, находящихся на грудном вскармливании, отмечается домини-

рование *Lactobacillus bifidus*, на искусственном — *Lactobacillus acidophilus*. До начала процесса развития зубов микрофлора полости рта младенца представлена в основном аэробами или факультативными анаэробами. С появлением первых зубов в тканях десен начинает размножаться анаэробная флора — бактероиды и фузобактерии.

С возрастом происходит повышение количества энтеробактерий, энтерококков и клостридий. Также было показано, что микрофлора ЖКТ наиболее разнородна по качественному составу у взрослых по сравнению с детьми и лицами пожилого возраста [38, 45].

Факторы, способствующие постоянству состава кишечной микрофлоры

- **Нормальная перистальтика тонкой кишки:** обеспечивается благодаря работе III фазы мигрирующего моторного комплекса — ММК (MMC — migrating motor complex), способствующего сокращениям толстой кишки каждые 90–120 мин в межпищеварительный период и продвижению содержимого из тонкой кишки в толстую. Нарушение регулярности работы ММК может приводить к колонизации бактериями верхних отделов тонкой кишки [20, 21].

- **Герметичность эпителиального слоя:** эпителий, выстилающий кишку, выполняет роль барьера между содержимым кишечника и внутренней средой организма за счет наличия плотных контактов (zonula occludens) между эпителиоцитами, которые предотвращают проникновение мельчайших молекул из просвета кишки. Плотные контакты создаются путем точечного соединения мембран соседних клеток за счет трансмембранных белков клаудинов и окклюдина, образующих решетку или сеть [24, 31, 47]. По данным недавних исследований, при снижении экспрессии белков плотных контактов отмечается повышение проницаемости кишечной стенки [37, 43].

- **Иммунитет слизистой оболочки:** базируется на выработке плазматическими клетками иммуноглобулина А — основного фактора местного иммунитета, преобладающего во всех секретах и собственной пластинке слизистой желудочно-кишечного тракта. Известно, что около 80% всех иммунокомпетентных клеток организма локализовано в слизистой оболочке кишечника. Лимфоидная ткань ЖКТ представлена организованными структурами (пейеровы бляшки, аппендикс, миндалины, лимфатические узлы) и отдельными клеточными элементами (интраэпителиальные лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, тучные клетки, гранулоциты).

Попавшие в просвет кишечника или на слизистые оболочки микроорганизмы распознаются иммуноглобулинами G, после чего информация

передается на иммунокомпетентные клетки слизистой оболочки (лимфоциты, дендритные клетки, макрофаги), затем из сенсibilизированных лимфоцитов клонируются плазматические клетки, ответственные за синтез IgA и IgM (рис. 1). В результате защитной деятельности этих иммуноглобулинов включаются механизмы иммунореактивности или иммунотолерантности. Иммунная система «запоминает» антигены нормальной микрофлоры, чему способствуют генетические факторы, а также антитела класса G, передающиеся от матери плоду во время беременности, и иммуноглобулины, поступающие в ЖКТ ребенка с грудным молоком. Вследствие рециркуляции лимфоцитов и их клонирования иммунный ответ охватывает все слизистые оболочки ЖКТ. В слизистой кишечника присутствуют плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулины других классов, но их соотношение в выработке IgA, IgM, IgG равно соответственно 20:3:1 [11].

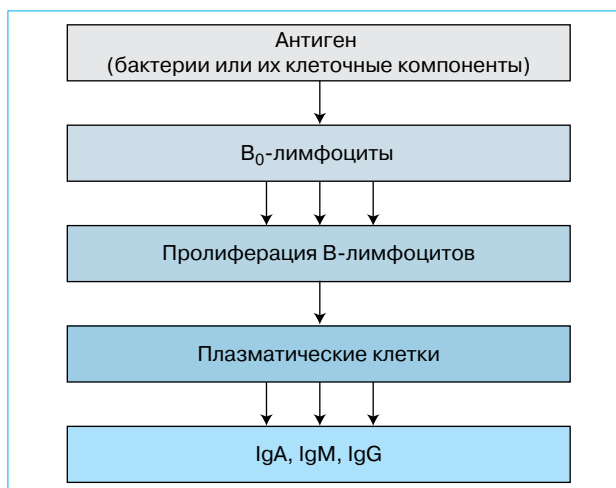


Рис. 1. Схема иммунного ответа на попадание антигена на слизистую оболочку кишки

- **Секреция пищеварительных соков:** секреция соляной кислоты — основополагающий защитный фактор против колонизации верхних отделов ЖКТ патогенными микробами. Низкое значение pH неприемлемо для большинства микроорганизмов, поэтому при ахлоргидрии возрастает риск развития инфекций, вызываемых патогенными микробами. Получены экспериментальные данные об антимикробных свойствах желчи и панкреатического секрета, однако механизмы до конца не изучены [23, 29].

- **Сохранный функция илеоцекального клапана:** при недостаточности баугиниевой заслонки происходит колонизация подвздошной кишки микроорганизмами из толстой кишки, что способствует развитию синдрома избыточного бактериального роста.

Значение нормальной микрофлоры

Микробиоценозы, занимающие ту или иную экологическую нишу в организме хозяина, характеризуются сложной иерархической структурой, различными межвидовыми отношениями и многоступенчатыми метаболическими процессами и выполняют множество функций, выходящих далеко за пределы желудочно-кишечного тракта.

Защитная функция. Суть ее заключается в осуществлении колонизационной резистентности, т. е. предотвращении колонизации ЖКТ условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. Способами достижения колонизационной резистентности служат: конкуренция за питательные вещества и рецепторы адгезии, а также выработка бактериоцинов, короткоцепочечных жирных кислот, лизоцима, препятствующих росту патогенных микроорганизмов.

Лизоцим — это протеолитический фермент мурамидаза, синтезируемый бифидо- и лактобактериями. Механизм действия сводится к разрушению гликопротеинов (мурамилдипептида) клеточной стенки бактерии, что приводит к ее лизису и способствует фагоцитозу поврежденных клеток.

Короткоцепочечные жирные кислоты образуются в толстой кишке сахаролитической микрофлорой (бактероидами, бифидо-, фузобактериями, пептострептококками, клостридиями). Неразветвленные короткоцепочечные жирные кислоты — уксусная, пропионовая, масляная, валериановая образуются при анаэробном брожении углеводов, основным субстратом для которого служат пищевые волокна и слизь. Выработке разветвленных кислот способствует метаболизация белков: изомасляная кислота образуется из валина, изовалериановая — из лейцина [15]. Защитное действие короткоцепочечных жирных кислот проявляется в стимуляции кровотока в слизистой оболочке и продукции слизи, а также в снижении рН тонкой кишки, приводящем к тому, что аммиак, образующийся в толстой кишке в связи с микробным метаболизмом белков и аминокислот, переходит в ионы аммония и в таком виде не диффундирует через кишечную стенку в кровь, а выводится с калом в виде аммонийных солей [39].

Бактериоцины — это антибактериальные вещества, вырабатываемые многими видами бактерий и подавляющие жизнедеятельность бактерий других штаммов того же вида или родственных видов. Способность продуцировать бактериоцины зависит от наличия в клетке бактериоциногенных факторов. Бактериоцины синтезируются на рибосомах, имеют относительно узкий спектр антимикробного действия, который определяется наличием у бактерий рецепторов для их адсорбции. Механизм действия бактериоцинов связан с повреждением цитоплазматических мембран, нарушением синтеза ДНК, РНК и белка.

Повреждение клеточных мембран включает в себя несколько этапов. Вначале происходит высокоаффинное взаимодействие пептидов с клеточным рецептором и электростатическое соединение с заряженными головками липидов, затем — структурная перестройка образованного комплекса в направлении усиления его гидрофобности и, наконец, порообразующая часть молекулы проникает в гидрофобную область бислоя. В результате в атакованных такими пептидами клетках открываются поры, что приводит к фатальным последствиям — рассеиванию мембранного потенциала, выходу из цитоплазмы жизненно важных веществ и необратимым нарушениям метаболизма [33].

Пищеварительная функция. Не расщепленные в тонкой кишке белки, жиры, углеводы под воздействием нормальной микрофлоры толстой кишки подвергаются ферментативному расщеплению. Лактобактерии используют различные углеводы для энергетических и пластических целей, однако плохо расщепляют белки и жиры, в связи с чем нуждаются в поступлении извне аминокислот, жирных кислот, а также витаминов. Энтеробактерии расщепляют углеводы с образованием углекислого газа, водорода и органических кислот, они могут утилизировать белки и жиры, поэтому практически не нуждаются во внешнем поступлении аминокислот, жирных кислот и большинства витаминов [10].

Таким образом, питание микрофлоры и ее нормальное функционирование принципиально зависят от поступления непереваренных углеводов (ди-, олиго- и полисахаридов) для энергетических целей, а также белков, аминокислот, пуринов и пиримидинов, жиров, углеводов, витаминов и минералов. Залогом поступления к бактериям необходимых нутриентов является рациональное питание макроорганизма и нормальное течение пищеварительных процессов.

Некоторые поступающие с пищей вещества могут метаболизироваться только кишечной микрофлорой в связи с отсутствием выработки в организме соответствующих ферментов (например, расщепление целлюлозы за счет сахаролитической микрофлоры). Микрофлора толстой кишки обеспечивает конечный гидролиз белков, омыление жиров, сбраживание высокомолекулярных углеводов, которые не всосались в тонкой кишке.

Под влиянием ферментов нормальной микрофлоры в подвздошной кишке осуществляются деконъюгация желчных кислот и преобразование первичных желчных кислот, синтезированных в печени, во вторичные желчные кислоты, 90% из которых подвергаются обратному всасыванию и повторно участвуют в пищеварении. Оставшиеся желчные кислоты выделяются с калом — их наличие в содержимом толстой кишки тормозит всасывание воды и препятствует излишней дегидратации кала. Таким образом, ферментативная

деятельность микрофлоры способствует нормальному формированию каловых масс [22].

Двигательная функция. Микрофлора способствует регуляции двигательной активности кишечника за счет синтеза оксида азота из аргинина под действием NOS (синтаза оксида азота). Оксид азота проникает в мышечный слой и активирует гуанилатциклазу, что приводит к увеличению содержания гуанозинмонофосфата (ГМФ) и расслаблению мышц [8].

В проксимальных отделах толстой кишки короткоцепочечные жирные кислоты стимулируют рецепторы эндокринных L-клеток кишечника, которые вырабатывают регуляторный пептид РYY, замедляющий моторику толстой и тонкой кишки. Ранее было установлено, что выработка РYY лежит в основе «илеоцекального тормоза», угнетающего кишечную моторику при попадании в толстую кишку недопереваренных жиров [28]. В дистальных отделах толстой кишки эффект короткоцепочечных жирных кислот противоположный. Они стимулируют рецепторы энтерохром-аффинных ЕС-клеток, вырабатывающих гистамин, который, действуя на 5-HT₄-рецепторы афферентных волокон блуждающего нерва, инициирует рефлекторное усиление моторики [30, 40].

Абсорбционная функция. Микрофлора способствует абсорбционной функции, например, улучшает всасывание воды. Na⁺/H⁺-обменники (NHE — Na⁺/H⁺ exchangers) составляют группу интегральных мембранных белков, экспрессируемых во всех тканях организма, которые осуществляют трансмембранный обмен ионов Na⁺ на ионы H⁺ [25, 49]. Существует 6 типов белков-транспортеров, однако NHE1, NHE2 и NHE3 (в большей степени последний) экспрессируются на апикальной мембране эпителиальных клеток кишечника [49]. Там же расположены Cl⁻/HCO₃⁻-обменники (рис. 2). Установлено, что бутират (масляная кислота, вырабатываемая микрофлорой кишки) поступает в колоноцит в обмен на гидрокарбонатные ионы. Часть всосавшегося бутирата вновь поступает в просвет кишки в обмен на ионы хлора, однако значительная

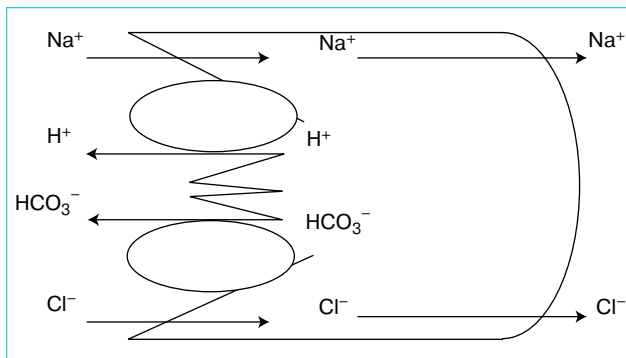


Рис. 2. Строение белков-транспортеров на апикальной мембране колоноцита

часть его остается в колоноците и утилизируется им. Кроме того, всасывание бутирата тесно связано с всасыванием натрия: блокирование всасывания бутирата блокирует всасывание натрия, и наоборот. Это взаимодействие имеет особое значение, т. к. поступление натрия в колоноцит определяет всасывание воды [34].

Детоксикационная и антиканцерогенная функции. Важнейшая роль нормальной микрофлоры заключается в способности нейтрализовать многие токсические субстраты и метаболиты (нитраты, ксенобиотики, гистамин, мутагенные стероиды). С одной стороны, микрофлора представляет собой массивный сорбент, выводящий из организма токсические продукты с кишечным содержимым, а с другой — утилизирует их в реакциях метаболизма для своих нужд.

Выдвинуто предположение, что некоторые вещества, вырабатываемые бактериями, обладают антиоксидантными свойствами и способствуют снижению риска заболеваемости раком толстой кишки. Например, антиканцерогенный эффект бутирата проявляется в регуляции апоптоза — гибели клетки, который характеризуется активацией нелизосомных эндогенных эндонуклеаз, расщепляющих ядерную ДНК на маленькие фрагменты. Бутират снижает пролиферацию клеток эпителия толстой кишки, но повышает их дифференцировку [3, 44].

Предполагается, что одна из причин более высокой частоты опухолей толстой кишки по сравнению с тонкой — недостаток цитопротективных составляющих, большинство из которых всасывается в средних отделах ЖКТ. Среди них — витамин B₁₂ и фолиевая кислота, которые определяют стабильность клеточных ДНК, в частности ДНК клеток эпителия толстой кишки. Даже незначительный дефицит этих витаминов, не вызывающий анемию или другие тяжелые последствия, приводит к значимым aberrациям в молекулах ДНК колоноцитов, способным стать основой канцерогенеза. Известно, что недостаточное поступление к колоноцитам витаминов B₆, B₁₂ и фолиевой кислоты ассоциируется с повышенной частотой рака толстой кишки в популяции [4]. Дефицит витаминов приводит к нарушению процессов метилирования ДНК, мутациям и, как следствие, раку толстой кишки.

Синтетическая функция. Кишечная микрофлора обеспечивает синтез многих жизненно необходимых веществ: синтез витаминов группы В (B₁, B₂, B₆, B₁₂), витаминов С, К, фолиевой, никотиновой кислот. Одна только кишечная палочка синтезирует около 10 витаминов. Микробные клетки метаболизируют холестерин, поступивший в толстую кишку, в копростанон. Образующиеся в результате брожения ацетат и пропионат, всосавшись в кровь и достигнув печени, могут влиять на синтез холестерина. В частно-

сти, показано, что ацетат стимулирует его синтез, а пропионат — тормозит.

В результате микробного метаболизма в толстой кишке образуются молочная кислота, короткоцепочечные жирные кислоты, углекислый газ, водород, вода. Углекислый газ в большой степени преобразуется в ацетат, водород всасывается и выводится через легкие, а органические кислоты утилизируются макроорганизмом [38].

Такие продукты метаболизма молочнокислых бактерий и бактероидов, как молочная, уксусная, янтарная, муравьиная кислоты, обеспечивают поддержание показателя pH внутрикишечного содержимого на уровне 4,0, благодаря чему в ЖКТ тормозится рост и размножение патогенных и гнилостных микроорганизмов.

Иммунотенулирующая функция. Кишечная микрофлора участвует в формировании как местного, так и общего иммунитета. Путем контакта с микроорганизмами через слизистую оболочку, постоянного проникновения небольшого количества бактерий, их антигенов и продуктов метаболизма в кровоток поддерживается необходимая напряженность иннатной и адаптивной иммунной системы [9, 16, 41].

Методы изучения кишечной микрофлоры

К сожалению, в отечественной практике продолжает применяться метод посева кала, в котором преобладает внутрипросветная микрофлора. Следует учитывать, что микробный состав фекалий чрезвычайно изменчив, не отражает картину кишечного микробиоценоза и не дает возможности получить информацию о резидентной микрофлоре.

В настоящее время существуют два принципиально различных подхода для определения кишечной микрофлоры — прямой и косвенный. Прямые методы основаны на выявлении живой культуры. К ним относится посев тонкокишечного аспирата или биоптата. Косвенные методы основаны на выявлении в выдыхаемом воздухе продуктов метаболизма бактерий — это различные дыхательные тесты.

В мировой практике «золотым стандартом» диагностики считается посев микрофлоры из тонкой кишки, однако применение данной методики связано с технической сложностью, а также с колонизацией микроорганизмами дистальных отделов тонкой кишки, находящихся вне досягаемости эндоскопа. Поэтому наиболее перспективным направлением исследования кишечной микрофлоры остается проведение дыхательных тестов, к преимуществам которых можно отнести возможность изучения микрофлоры на всем протяжении пищеварительного тракта и неинвазивность.

В последнее время в клиническую практику активно внедряются химические методы, в част-

ности газовая хроматография (ГХ) в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС), основанные на выявлении специфических бактериальных метаболитов в содержимом тощей кишки или в кале. С помощью этих методов можно достаточно быстро определить аэробные, анаэробные бактерии и грибы в различных биологических средах [17]. С недавних пор применяется метод флуоресцентной гибридизации ДНК *in situ* (FISH). Количественный анализ бактериального состава и интенсивности свечения в центральных участках образца фекалий, на поверхности и в слизи позволил различить особенности биологической структуры кала здоровых и больных [46].

В последние годы также получил достаточно широкое распространение метод определения микроорганизмов с помощью *полимеразной цепной реакции* (ПЦР-диагностика) [5]. В его основе лежит комплементарное достраивание участка геномной ДНК или РНК возбудителя, осуществляемое *in vitro* с применением фермента термостабильной ДНК-полимеразы. С помощью ПЦР-диагностики определяются некоторые представители микрофлоры с внутриклеточной или мембранной локализацией. Метод отличается быстротой выполнения. Однако информативность исследования высока только в отношении ограниченного круга условно-патогенных и патогенных микроорганизмов и вирусов [1].

Заболевания, сопровождающиеся изменением состава кишечной микрофлоры

Круг заболеваний, сопровождающихся нарушением баланса кишечной микрофлоры, очерчен пока предположительно. Это синдром раздраженного кишечника, диарея путешественников, антибиотико-ассоциированная диарея, воспалительные заболевания кишечника и синдром избыточного бактериального роста. Продолжается изучение состава микрофлоры при сердечно-сосудистых заболеваниях, болезнях печени и суставов, но результаты исследований остаются противоречивыми [2, 12].

Препараты, применяющиеся при измененном составе кишечной микрофлоры

Большое внимание сегодня уделяется созданию препаратов, способных влиять на микрофлору кишечника. С целью поддержания стабильности ее состава и нормализации качественного и количественного баланса все чаще применяются про- и пребиотики.

Пребиотики — это пищевые вещества, в основном состоящие из некрахмальных полисахаридов и олигосахаридов, не поддающихся гидролизу

пищеварительными ферментами и способствующие стимуляции роста определенной группы кишечных микроорганизмов. К пребиотикам относят: олигофруктозу, инулин, галакто-олигосахариды, лактулозу и олигосахариды грудного молока [7].

Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые могут быть включены в состав различных пищевых продуктов, лекарственных препаратов и пищевых добавок. В качестве пробиотиков, оказывающих положительное влияние на функции микрофлоры, чаще всего используются штаммы лакто- и бифидобактерий, а также пивоваренные дрожжи и некоторые штаммы кишечной палочки [7].

Считается, что эффективность пробиотиков связана главным образом с модуляцией активности иммунной системы (активацией макрофагов, усилением презентации антигенов В-лимфоцитам и увеличением синтеза IgA) [7].

Количество публикаций, посвященных исследованиям эффективности пробиотиков при различных заболеваниях, значительно возросло [13, 14, 26, 27, 32]. Вместе с тем теоретическая база, объясняющая действие этой группы препаратов, остается недостаточной, что требует дальнейших исследований в данной области.

При наличии нарушения состава кишечной микрофлоры возможно расстройство пристеночного и/или полостного пищеварения, проявляющееся такими симптомами, как метеоризм, изменение частоты и консистенции стула. Чем сильнее нарушены процессы нормального переваривания и всасывания пищевых ингредиентов, тем больше образуется кишечных газов и облегчаются условия для образования стабильной газовой пены, которая покрывает тонким слоем поверхность слизистой оболочки кишки, в еще большей степени затрудняет полостное и пристеночное пищеварение и нарушает всасывание питательных веществ, резорбцию и удаление газов из кишки.

Таким образом, при заболеваниях, сопровождающихся нарушением баланса микрофлоры кишки, обосновано применение пеногасителей. Безопасным и эффективным представителем данной группы препаратов служит симетикон (эспумизан).

Симетикон — это поверхностно-активное вещество, обладающее способностью уменьшать поверхностное натяжение на границе раздела сред

жидкость—газ. При обволакивании симетиконом пузырьков газа происходит коалесценция — слияние газовых пузырьков и разрушение мелкопузырчатой пены, вследствие чего освободившийся газ получает возможность всасываться через слизистую оболочку или эвакуироваться вместе с кишечным содержимым. Симетикон не растворяется в воде, этиловом спирте, жирах, устойчив к действию высоких температур, не ферментируется микроорганизмами, не всасывается, не влияет на пищеварение, выводится из организма в неизменном виде, за счет чего практически не имеет побочных эффектов, и относится к безрецептурным препаратам в США и многих странах Европы.

Эффективность эспумизана подтверждена при синдроме избыточного бактериального роста, синдроме раздраженного кишечника, для уменьшения кишечной колики, связанной с чрезмерным газообразованием у детей, т. е. при большинстве состояний, при которых отмечается нарушение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры [35, 36, 42, 48]. Препарат устраняет избыточное газообразование, снижает внутрикишечное давление, обеспечивая при этом условия для более активной работы пищеварительных ферментов, лучшего переваривания и всасывания в тонкой кишке и создавая тем самым оптимальные условия для восстановления нормальной микрофлоры кишечника. Однако для теоретического обоснования назначения данной группы препаратов также требуется продолжение исследований.

Заключение

Кишечная микрофлора — неотъемлемая часть каждого индивидуума. Дальнейшее изучение ее функций, состояний, приводящих к нарушению качественного и количественного состава микроорганизмов, заселяющих желудочно-кишечный тракт человека, представляется крайне сложной задачей, успешное решение которой может привести к обоснованному назначению препаратов, оказывающих позитивное влияние на организм путем воздействия на такой важный экстракорпоральный орган, как сообщество микроорганизмов кишечника.

Список литературы

1. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции // Гастроэнтерология, приложение к журналу Consilium Medicum. — 2006. — Т. 8, № 2.
2. Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Власенко В.К. и др. Биocenоз кишечника и сердечно-сосудистый континуум // Сердечная недостаточность. — 2004. — Т. 5, № 5. — С. 224–229.
3. Бельмер С.В., Гасилова Т.В. Кишечная микрофлора и антибактериальная терапия. // Consilium Medicum // Педиатрия. — 2005. — № 1. — С. 14–16.
4. Бельмер С.В., Малкоз А.В. Кишечная микрофлора и значение пробиотиков для ее функционирования // Лечащий врач. — 2006. — № 4. — С. 60–65.
5. Бондаренко В.М. Молекулярно-клеточные механизмы терапевтического действия пробиотических препаратов // Фарматека. — 2010. — № 2. — С. 26–32.
6. Воробьев А.А. Микробиология и иммунология. — М.: Медицина, 1999.
7. Всемирная Гастроэнтерологическая Ассоциация: Практические рекомендации. Пробиотики и пребиотики. — Май 2008 г.

8. *Ивашкин В.Т., Драпкина О.М.* Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
9. *Карамов Э.В., Гарманова А.В.* Мукозный иммунитет и его особенности // Иммунология. — 2008. — № 6. — С. 377–384.
10. *Каширская Н.Ю.* Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры // Рус. мед. журн. — 2000. — № 13–14.
11. *Копанев Ю.А.* Взаимосвязь функции местного иммунитета и микробиоценоза кишечника, возможности иммунорекоррекции дисбактериоза // Лечащий врач. — 2009. — № 9. — С. 66–69.
12. *Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С.* Синдром избыточного бактериального роста // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктोल. — 2010. — Т. 20, № 5. — С. 63–68.
13. *Маев И.В., Самсонов А.А.* Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке // Consilium Medicum. — 2007. — № 7. — С. 44–50.
14. *Маевская М.В.* Возможности применения пробиотиков в гастроэнтерологии. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктोल. — 2009. — Т. 19, № 6. — С. 65–72.
15. *Малоч А.В., Бельмер С.В., Ардатская М.Д.* и др. Показатели короткоцепочечных жирных кислот у детей с кишечным дисбиозом на фоне терапии лактулозой // Вопросы детской диетологии. — 2007. — Т. 5, № 1. — С. 72–73.
16. *Николаева Т.Н., Зорина В.В., Бондаренко В.М.* Иммуностимулирующая и антиканцерогенная активность нормальной лактофлоры кишечника // Эксперим. клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 4. — С. 39–43.
17. *Осипов Г.А., Парфенов А.И., Богомолов П.О.* Сравнительное хромато-масс-спектрометрическое исследование состава химических маркеров микроорганизмов в крови и биоптатах слизистой оболочки кишечника // Рос. гастроэнтерол. журн. — 2001. — № 1. — С. 54–69.
18. *Покровский В.И.* Медицинская микробиология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
19. *Седов А.* Медицинская микробиология: конспект лекций для ВУЗов. — М.: ПРИОР, 2007.
20. *Тропская Н.С.* Механизмы послеоперационных нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка и тонкой кишки и их фармакологическая коррекция: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук.
21. *Тропская Н.С., Попова Т.С., Соловьева Г.И.* Нарушения моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктोल. — 2005. — Т. 15, № 5. — Прил. 26. — С. 37.
22. *Урсова Н.И.* Базовые функции кишечной микрофлоры и формирование микробиоценоза у детей // Практика педиатра. — 2006. — № 3. — С. 54–56.
23. *Шульпекова Ю.О.* Применение пробиотиков в клинической практике // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 5, № 1. — С. 28–32.
24. *Beutheu-Youmba S., Belmonte L.E.* et al. The expression of the tight junction proteins, claudin-1, occludin and ZO-1 is reduced in the colonic mucosa of patients with irritable bowel syndrome // Gut. — 2010. — Vol. 59 (suppl. 2). — P. 52.
25. *Binder H.J., Sandle G.I.* Electrolyte transport in the mammalian colon // Physiology of the gastrointestinal tract / Ed. Johnson L.R. — 3rd ed. — N.-Y.: Raven Press, 1994. — P. 2133–2171.
26. *Camilleri M.* Probiotics and irritable bowel syndrome: rationale, putative mechanisms, and evidence of clinical efficacy // J. Clin. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 40, N 3. — P. 264–269.
27. *Chen C.C.* et al. Probiotics have clinical, microbiologic, and immunologic efficacy in acute infectious diarrhea // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2010. — Vol. 29, N 2. — P. 135–138.
28. *Cherbut C.* et al. Short-chain fatty acids modify colonic motility through nerves and polypeptide YY release in the rat // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 1998. — Vol. 275, N 6. — P. 1415–1422.
29. *Drouault S.* et al. Survival, physiology and lysis of Lactis in the digestive tract // Appl. Environ. Microbiol. — 1999. — Vol. 65. — P. 4881–4886.
30. *Fukumoto S.* et al. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2003. — Vol. 284, N 5. — P. 1269–1276.
31. *Furuse M., Sasaki H., Fujimoto K., Tsukita S.* A single gene product, claudin-1 or -2, reconstitutes tight junction strands and recruits occludin in fibroblasts // J. Cell Biol. 1998. — Vol. 143. — P. 391–401.
32. *Gabrielli M., Lauritano E.C., Scarpellini E.* et al. Bacillus clausii as a treatment of small intestinal bacterial overgrowth // Am. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 104, N 5. — P. 1327–1328.
33. *Gordon D.M., O'Brien C.L.* // Microbiology. — 2006. — Vol. 152. — P. 3239–3244.
34. *Guarner F., Malagelada J.R.* Gut microflora in health and disease // Lancet. — 2003. — Vol. 360. — P. 512–519.
35. *Hall B., Chesters J., Robinson A.* Infantile colic: A systematic review of medical and conventional therapies // J. Paediatr. Child. Health. — 2011. — Vol. 10, N 11. — P. 1440–1754.
36. *Holtmann J.* et al. A randomized placebo-controlled trial of Simethicone and cisapride for the treatment of patients with functional dyspepsia // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16. — P. 1641–1648.
37. *Isola L., Greco A., Savarino E.* et al. Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome (IBS), Crohn disease (CD) and controls: a study using lactulose/mannitose test in a tertiary italian center // Gut. — 2009. — Vol. 58 (suppl 2). — P. 455.
38. *Rimbaud J.-C.* et al. Gut Microflora. Digestive physiology and pathology. — Paris: John Libbey Eurotext, 2006.
39. *Jenkins D.J.A., Kendall C.W.C., Vukan V.* Inulin, oligofructose and intestinal function // J. Nutr. — 1999. — Vol. 129. — P. 1431–1433.
40. *Jouet P.* et al. Colonic motility in humans. Recent physiological, pathophysiological and pharmacological data // Gastroenterol. Clin. Biol. — 2000. — Vol. 24. — P. 284–298.
41. *Kelly D., Conway S., Aminov R.* Commensal gut bacteria: mechanism of immune modulation // Trends Immunol. — 2005. — Vol. 26. — P. 326–333.
42. *Meier R., Steuerwald M.* Review of the therapeutic use of Simethicone in gastroenterology // GanzheitsMedizin. — 2007. — Vol. 19, N 7/8. — P. 380–387.
43. *Moreau M.C., Gaboriau-Routhiau V.* Influence of resident intestinal microflora on the development and functions of the Gut-associated lymphoid tissue // Microb. Ecol. Health Dis. — 2001. — Vol. 13. — P. 65–86.
44. *Pryde S.E., Duncan S.H.* et al. The microbiology of butyrate formation in the human colon // FEMS Microbiol. Lett. — 2002. — Vol. 217. — P. 133–139.
45. *Simon G.L., Gorbach S.L.* The human intestinal microflora // Dig. Dis. Sci. — 1986. — Vol. 31 (suppl. 9). — P. 147–162.
46. *Swidsinski A.* et al. Структура микробиоценоза кала у больных с хронической идиопатической диареей и у здоровых лиц // Клин. гастроэнтерол. гепатол. Русское издание. — 2009. — Т. 2, № 4. — С. 302–313.
47. *Tsukita S., Furuse M., Itoh M.* Multifunctional strands in tight junctions // Nature Rev. Mol. Cell Biol. — 2001. — Vol. 2. — P. 285–293.
48. *Wu L., Cao Y., Liao C.* et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of Simethicone for gastrointestinal endoscopic visibility // Scand. J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 46, N 2. — P. 227–235.
49. *Yun C.H.* et al. Mammalian Na⁺/H⁺ exchanger gene family: structure and function studies // Am. J. Physiol. — 1995. — Vol. 269. — P. 1–11.