

К. Алибек, Т. Гречаная, Л. Гречаный, М. Романенко, Т. Клименко

Возрастные аспекты микробиоты пищеварительного канала и иммунной системы кишечника

Важливість впливу мікроорганізмів на стан здоров'я людини загальновізнана. Накопичено велику кількість даних щодо взаємодії мікрофлори з елементами імунної системи, що знаходяться в кишечнику. Новітні технології зробили можливим якісно інший рівень вивчення обопільного впливу мікроорганізмів та організму хазяїна, особливо це стосується взаємодії, що відбувається на поверхні слизової оболонки кишечника – однієї з найбільших внутрішніх поверхонь людського організму. Протягом усього життя в кишечник потрапляють мікроорганізми, і в нормі захисної функції слизової оболонки достатньо, щоб протистояти патогенним бактеріям і не заважати функціонуванню нормальної флори. Підраховано, що метаболічна активність мікрофлори травного тракту еквівалентна умовному органу. Також відомо, що на формування специфічного імунітету впливає взаємодія бактерій із клітинами хазяїна та, опосередковано, харчові звички людини. Загальновідомо, що з віком відбуваються зміни в мікробіоті травного тракту, але ми пропонуємо розглядати ці зміни в контексті взаємовпливу мікро- та макроорганізмів. Метою цієї роботи є аналіз опублікованих даних, які свідчать про те, що зміни в мікробіоті характерні для патологічних станів і старіння та впливають на функціонування лімфоїдної тканини кишечника й імунної системи в цілому. Це насамперед впливає на перебіг патологічних процесів і може сприяти виникненню нових, створюючи замкнене коло. Вивчення елементів цього кола повинне розширити можливості лікування низки інфекційних, запальних і неопластичних захворювань.

Современная стратегия врачебной деятельности в отношении большинства кишечных инфекций базируется на необходимости подавления патогенной микрофлоры, являющейся фактором ряда заболеваний и неотложных состояний и использовании позитивных терапевтических возможностей эндогенной микрофлоры. Иммунологи приняли эти положения как исходные, учитывая, что микрофлора кишечника и его иммунная система находятся в тесном взаимодействии в течение всей жизни человека, от момента колонизации кишечника после рождения.

У лиц старческого возраста происходят качественные и количественные изменения в микробной экосистеме желудочно-

кишечного тракта. С одной стороны, к этому приводят изменения в работе пищеварительной системы (снижение выработки хлористоводородной кислоты в желудке, нарушение продукции и выделения желчи, панкреатических и кишечных ферментов, угнетение периодичности моторных циклов), с другой – изменения в режиме двигательной активности, питания, в составе употребляемой пищи. Кроме того, пожилым людям присуща полиморбидность и микробная экология кишечника может нарушаться под влиянием получаемого медикаментозного лечения. Следует отметить, что при старении нарушается функционирование иммунной системы кишечника. Так, в опытах на животных было показано,

© К. Алибек, Т. Гречаная, Л. Гречаный, М. Романенко, Т. Клименко

что у старых особей лимфоидная ткань кишечника гипоплазирована; количество Т-хелперов в пейеровых бляшках и мезентериальных лимфатических узлах снижено; Т-зависимый ответ на митогены и антигены снижен; определяется гипер- или дисгаммаглобулинемия в кишечном перфузате [58]. Происходят ли эти изменения в рамках старения иммунной системы в целом или обусловлены местным влиянием измененного состава кишечной флоры пока неизвестно. Необходимость изучения этой проблемы диктуется ростом числа злокачественных новообразований кишечника у пожилых лиц [5, 91], который может быть обусловлен возрастными изменениями ответа со стороны его иммунной системы [58, 78]. Анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что возрастные аспекты взаимодействия микроорганизмов с иммунной системой макроорганизма, в частности с иммунной системой кишечника, изучены недостаточно [17, 58, 78]. От исследований в данном направлении зависит раскрытие механизмов старения, увеличение продолжительности жизни, сохранение трудоспособности и разработка путей повышения качества жизни лиц пожилого возраста.

Кишечная микрофлора и ее участие в функционировании макроорганизма

Состав кишечной микрофлоры. Резидентная микрофлора кишечника совместно с клетками, образующими эпителиальную выстилку пищеварительного канала, составляют комплексную экосистему. Микробная экосистема насчитывает свыше $1 \cdot 10^{14}$ колониеобразующих единиц (КОЕ) бактерий, которые принадлежат к более 400 видам [45]. Для нормальной микрофлоры кишечника человека характерна ее качественная и количественная специфичность, обусловленная морфофункциональными особенностями желудочно-кишечного тракта.

Распределение микробов в пищеварительном канале неравномерное. Наиболее обсемененными являются ротовая полость и толстая кишка. В желудке и двенадцатиперстной кишке содержится небольшое количество бактерий, около 10^1 – 10^3 КОЕ/мл. Низкая обсемененность этих отделов обусловлена секрецией хлористоводородной кислоты, желчи и панкреатического сока, а также периодической двигательной активностью. В двенадцатиперстной кишке в небольшом количестве обнаруживаются энтерококки, *V. aerogenes*, кишечные и ацидофильные палочки, некоторые другие виды бактерий. В дистальном отделе пищеварительного тракта обсемененность бактериями возрастает. Так, в 1 мл содержимого тощей и подвздошной кишок находится 10^4 – 10^7 КОЕ, а в толстом кишечнике – 10^{11} – 10^{12} [42, 68]. По мере отдаления от желудка в кишечнике появляются анаэробные бактерии, и их количество возрастает в толстой кишке, где в микробном профиле они занимают 99 %. Нижние отделы кишечника колонизированы преимущественно такими анаэробами, как *Bacteroides*, бифидобактериями, фузобактериями, пептострептококками [61].

Колонизация кишечника микроорганизмами происходит сразу после рождения. Первыми в кишечнике появляются энтеробактерии и бифидобактерии. Существует мнение, что эти бактерии могут модулировать экспрессию генов в организме хозяина для того, чтобы создать подходящую окружающую среду для себя и могут подавлять рост других бактерий, которые попали в экосистему позже [67].

Разнообразные виды бактерий, заселяющих толстый кишечник, условно подразделяют на три группы. Первая, основная (облигатная) группа представлена неспорообразующими анаэробными микробами (бактероиды, бифидобактерии), удельный вес которых составляет 96–98 %. Облигатная флора постоянно находится в кишечнике и

участвует в межклеточном обмене и неспецифической иммунной защите организма. Вторую, факультативную группу, составляют аэробные бактерии (кишечная палочка, стрептококк, лактобациллы), которые составляют около 1–4 %. Все эти бактерии являются представителями кишечной микрофлоры здоровых людей. Необходимо отметить, что кишечная палочка и стрептококк – условно патогенные микробы, которые при снижении иммунной резистентности организма хозяина приобретают свойства патогенных. Третью группу, так называемую остаточную флору, представляют спорадически встречающиеся в кишечнике микробы (стафилококки, клостридии, протей, дрожжеподобные грибы, клебсиеллы), удельный вес которых в норме составляет всего 0,01–0,001 %.

Функции кишечной микрофлоры. Микрофлора кишечника играет важную роль в нормальном функционировании пищеварительного тракта и поддержании здоровья человека. Функции нормальной микрофлоры можно условно разделить на следующие три группы: метаболическая, защитная и трофическая.

Метаболическая функция. В процессе жизнедеятельности нормальной микрофлоры в кишечнике образуются органические кислоты, снижающие рН среды содержимого толстой кишки до 5,3–5,8, что способствует угнетению гнилостной и патогенной флоры и создает условия для ферментативного расщепления белков, жиров и углеводов [6, 80]. Ферментация углеводов служит основным источником энергии для роста бактерий. К тому же микрофлора увеличивает всасывание нутриентов в кишечнике и способствует дополнительному поступлению энергии в организм хозяина [67]. Конечные продукты разложения белков способствуют нормальной перистальтике и создают, в свою очередь, оптимальные условия для существования микрофлоры в толстом кишечнике,

поддерживают его ионный гомеостаз [2]. Некоторые представители кишечной микрофлоры способны синтезировать белки, используя амиак, находящийся в просвете кишечника [51]. С другой стороны, в результате бактериальной ферментации белка образуются такие токсические продукты, как индол и фенолы.

Резидентные микроорганизмы участвуют в обмене желчных кислот и образовании в толстой кишке стеркобилина, копростерина, дезоксихолевой кислоты [7, 12].

Важной физиологической функцией микробов кишечника является поддержание витаминного баланса в организме. Так, например, *E.coli* участвует в синтезе 9 разных витаминов: В₁, В₂, никотиновой и пантотеновой кислот, пиридоксина, биотина, фолиевой кислоты, В₁₂ и К [10, 16, 68]. Созданная бактериями кислая среда в кишечнике способствует всасыванию кальция, эргокальциферола и железа [20, 68].

Известно, что нормальная микрофлора имеет выраженное детоксицирующее влияние [3]. Так, микроорганизмы-комменсалы метаболизируют канцерогены, поступающие с пищей [38, 47]. Как натуральный энтеросорбент, нормальная микрофлора способна также аккумулировать большое количество разнообразных токсичных производных, включая фенолы, яды растительного, животного и микробного происхождения [1, 19, 44]. Кроме того, бутират, образующийся в кишечнике из сложных углеводов под действием бактериальных ферментов, подавляет генотоксичность нитрозамидов в культуре эпителиальных клеток кишечника человека, а также запускает процесс апоптоза в культуре опухолевых клеток кишечника человека [26].

Защитная функция. По современным представлениям, нормальная микрофлора совместно с продукцией слюны и желудочного сока, а также с перистальтикой кишечника является составной частью неспеци-

фической защиты макроорганизма вследствие способности противостоять колонизации слизистой оболочки кишечника патогенными и условно-патогенными бактериями и предотвращать их проникновение во внутренние органы [25, 66, 72, 88]. Такой барьерный эффект реализуется через конкуренцию нормальной флоры с патогенными микроорганизмами за нутриенты и занятие экологической ниши [42].

Антагонистические свойства кишечной микрофлоры реализуются благодаря производству разнообразных бактерицидных и бактериостатических веществ, метаболитов и продуктов типа антибиотиков разной молекулярной массы [2, 42]. Например, резко выраженные антагонистические свойства по отношению к патогенным и некоторым условно патогенным бактериям имеют эшерихии [19]. В основе такого антагонизма лежит действие продуктов обмена *E. coli*, в частности перекиси водорода и особых веществ-колицинов [8, 76]. Кроме того, резидентная флора индуцирует синтез секреторного IgA в слизистой оболочке кишечника, который подавляет адгезию патогенных микроорганизмов к слизистой и предотвращает адсорбцию антигенов, находящихся в кишечном содержимом [68].

Некоторые представители резидентной микрофлоры кишечника обладают канцеролитическим или цитолитическим действием. Свойством лизировать чужеродные клетки обладают некоторые актиномицеты, стрептококки, кишечная палочка. Наибольшую канцеролитическую активность имеют штаммы, выделенные от детей и здоровых людей, с возрастом она уменьшается. Доказана взаимосвязь канцеролитических свойств и колициногенности, а также канцеролитической активности коолифлоры и крови [1, 4, 13, 52].

Трофическая функция. Известно, что регенерация эпителия и клеток собственной пластины слизистой оболочки кишеч-

ника, их физиологическая активность и энергообеспечение в значительной мере определяется степенью и продолжительностью действия кишечной микрофлоры [2, 37]. Энергообеспечение эпителиоцитов базируется на утилизации в рамках цикла Кребса низкомолекулярных метаболитов, образующихся в результате ферментативного расщепления микроорганизмами кишечника фрагментов слизи, гликокаликса и продуктов экзогенного происхождения, в результате чего эпителиоциты становятся энергетически совершенно независимыми от эндогенных метаболитов кровяного русла [14]. Известно также, что колонизация кишечника резидентной флорой регулирует ангиогенез кишечной стенки [67].

Трофическая функция также связана с влиянием кишечной флоры на выделение биологически активных гастроинтестинальных пептидов, которые участвуют в регуляции работы эндокринного аппарата и эпителиальных структур желудочно-кишечного тракта [61] и влиянием на развитие иммунной системы [42]. Иммунорегулирующие свойства кишечной флоры проявляются в способствовании созреванию лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником (так называемой GALT-системы) [12, 67].

Кроме того, многочисленная микробная популяция имеет свой геном, который взаимодействует с геномом организма хозяина [23]. Например, колонизация стерильного кишечника мышей видом *Bacteroides thetaiotaomicron* изменяла у животных экспрессию генов, которые отвечают за усваивание нутриентов, развитие энтеральной нервной системы [67].

Влияние нормальной микрофлоры кишечника на формирование иммунной системы

Иммунная система кишечника. Одной из главных функций кишечника является участие в создании сильной линии защиты от агрессивных факторов внешней среды.

Эту роль желудочно-кишечный тракт выполняет благодаря тесному взаимодействию его населяющей микрофлоры, слизистой оболочки и иммунной системы кишечника. От сбалансированного состояния этих трех составляющих зависит гомеостаз организма [42].

В опытах на животных было показано, что иммунная система кишечника автономна от иммунной системы организма благодаря продукции различных иммуноглобулинов, уникальному процессу инициализации иммунного ответа и независимой субпопуляции лимфоцитов [78].

Себра [28] условно разделяет лимфоидные образования кишечника на три следующие группы:

- пейеровы бляшки в стенке тонкого кишечника, которые содержат В-лимфоидные фолликулы и межфолликулярные популяции CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток;

- собственная пластинка слизистой оболочки кишечника, содержащая широкий спектр миелоидных и лимфоидных клеток, в частности IgA плазмобласты, CD4⁺ Т-клетки, дендритные и тучные клетки;

- лейкоциты межэпителиального пространства, в основном естественные киллеры и подвиды CD8⁺ Т-клеток.

Поскольку резидентная микрофлора способна активировать врожденный и приобретенный иммунитет и вызывать повреждения кишечной стенки, ее взаимодействие с клетками иммунной системы требует строгого регуляторного контроля [61].

Роль микроорганизмов в созревании иммунной системы кишечника. Кишечная флора взаимодействует с иммунной системой организма по многим направлениям, из которых прежде всего необходимо выделить: развитие лимфоидной ткани кишечника [74], формирование толерантности к антигенам, поступающим с пищей [84, 88], формирование иммунитета слизистых оболочек [85], модификация иммуноло-

гических особенностей интактного несенсибилизированного организма [59].

Так, в исследованиях 70–80 гг. прошлого столетия было показано, что у кроликов развитие лимфоидных фолликулов аппендикса приостанавливается при перевязке отростка сразу после рождения, предотвращая его микробную колонизацию. Также у кроликов определялись уменьшенное количество лимфоцитов и лимфобластов в стерильном аппендиксе, нехватка естественных антибактериальных антител, недостаточный ответ или отсутствие такового на иммунизацию некоторыми антигенами [74]. Введение животным в стерильный аппендикс некоторых видов бактерий или их комбинаций или же восстановление сообщения просвета аппендикса с просветом кишечника вызывало пролиферацию В-клеточных фолликулов. Есть мнение [46, 60, 74], что только некоторые комбинации бактерий способствуют развитию лимфоидной ткани кишечника. Это может происходить как путем классического антигенспецифического иммунного ответа, так и стимуляцией В-клеточным суперантигеном или вовлечением механизмов врожденного иммунитета.

В другом эксперименте было показано, что у новорожденных мышат увеличение числа антигенспецифических В-клеток в пейеровых бляшках до уровня взрослых особей происходит с некоторой задержкой. Исследователи считают [28], что это было связано с прекращением грудного вскармливания животных, что приводило к изменению микрофлоры кишечника, снижению уровня пассивно приобретенных материнских антител и в результате к увеличению естественной стимуляции иммунных клеток микрофлорой, колонизирующей кишечник.

Бактерии-комменсалы также модулируют Т-клеточную дифференцировку и цитокиновый профиль Т-хелперов [81].

Характерно, что активация резидентными бактериями Т- и В-клеток происходит без нейтрофильной инфильтрации слизистой и классической воспалительной реакции, присущей патогенным микроорганизмам [61].

Важную роль в созревании иммунной системы также оказывают бактерии-пробиотики. Известно, что пробиотики влияют на формирование состава кишечной флоры у детей, конкурируя с другими бактериями за занятие экологической ниши [44]. Дефицит бифидобактерий у детей и изменения их композиции могут определять предрасположенность к аллергическим заболеваниям [75]. Кроме того, возросшую частоту аллергических заболеваний в европейских странах в некоторой мере объясняют уменьшенной общей микробной нагрузкой в раннем детстве [42]. Антимикробная и иммуномодулирующая активности пробиотиков, в частности лактобактерий, обусловлены созданием низкого рН, продукцией органических кислот, двуокиси углерода, гидроген пероксида, бактериоцинов, этанола и диацетила, стимуляцией синтеза секреторного IgA [21].

Как известно, секреторный IgA, который вырабатывается слизистой кишечника к бактериям-комменсалам, угнетает адгезию микроорганизмов к слизистой, предотвращает адсорбцию антигенов. Увеличение продукции IgA происходит путем переключения В-клеток пейеровых бляшек, вырабатывающих IgM, на В-клетки, вырабатывающие IgA. Такое переключение вызывают цитокины, выделяемые CD4⁺ Т-лимфоцитами [38]. Стимуляция выработки IgA может происходить двумя путями – с активацией Т-клеток и без нее [62–64, 70].

В литературе часто упоминается об одновременном увеличении секреции IgA как в слизистой оболочке кишечника, так и в слизистых оболочках других систем. В основе этого явления лежит миграция активированных Т- и В-клеток по лимфа-

тическим протокам и кровеносному руслу. Эта миграция описана как цикл Ig A и укладывается в концепцию общности системы слизистых оболочек, исходя из которой выход иммунных клеток в эпителиальную ткань может происходить в дыхательных путях, урогенитальном тракте, молочных и слюнных железах. Отсюда следует, что пероральная иммунная стимуляция может индуцировать иммунитет в слизистых оболочках, отдаленных от кишечника [35, 70, 88].

Феномен «иммунной адаптации слизистой». Иммунная система в норме обеспечивает в организме человека как толерантность к собственной флоре, так и высокую реактивность при попадании в организм патогенной флоры. Поверхность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта имеет площадь 200–300 м² и подвергается постоянному контакту с внешней средой [61] и огромным количеством микроорганизмов как резидентных, так и потенциально патогенных транзитных. Считается, что бактерии-комменсалы не причиняют вреда организму хозяина до тех пор, пока остаются в просвете кишечника. Если же они проникают в слизистую кишечника, то вызывают сильный иммунный ответ. На предупреждение инвазии этих микроорганизмов направлены механизмы врожденного иммунитета [92].

Первыми сенсорами опасности со стороны содержимого кишечника выступают энтероциты, которые при возникновении инфекционного очага продуцируют цитокины и хемокины, запускающие реакции врожденного и приобретенного иммунитета и направляющие иммунные клетки в инфицированный участок. Затем включаются М-клетки, которые лежат над лимфоидными фолликулами и транспортируют антигены из просвета кишечника к дендритным или другим антигенпрезентирующим клеткам. Кроме того, дендритные клетки могут самостоятельно выполнять иммуносенсор-

ную роль, простирая свои отростки между энтероцитами [68].

При постоянном контакте со множеством микроорганизмов организм человека высокоадаптирован к наличию бактерий-комменсалов в кишечнике, что получило название «иммунная адаптация слизистой» или «системное иммунное игнорирование». Суть этого феномена состоит в том, что, как и патогенные микроорганизмы, резидентная флора кишечника экспрессирует молекулярные комплексы, которые распознаются Toll-like рецепторами (TLR) клеток, обеспечивающих врожденный иммунитет. Виды бактерий, обитающих в кишечнике, имеют микробоассоциированные молекулярные паттерны, которые маркированы как «свои», в отличие от патогенассоциированных молекулярных паттернов, присущих патогенной флоре. В случае инфицирования организма хозяина патогенными микроорганизмами реакции врожденного иммунитета запускаются главным образом в результате специфического распознавания этих молекулярных структур как «чужих». К системе паттерн-распознающих рецепторов кроме TLR относятся также NOD белки [61]. TLR экспрессируются на поверхности энтероцитов, дендритных клеток, макрофагов, NOD белки являются цитоплазматическими рецепторами. В зависимости от природы и дозы патогенассоциированных молекулярных паттернов TLR запускают экспрессию и продукцию различных цитокинов, хемокинов и провоспалительных эффекторных молекул [88].

В норме в слизистой оболочке кишечника возникает минимальная воспалительная реакция на воздействие резидентной флоры [61]. Одной из причин толерантности иммунной системы кишечника к бактериям-комменсалам может быть недостаток патогенассоциированных молекулярных паттернов, экспрессируемых нормальной флорой, или же их растворение

в просвете кишечника. Большинство анаэробных бактерий, в частности бактериоиды, бифидо- и эубактерии, бедны генотипически и фенотипически, поэтому их патогенассоциированные молекулярные паттерны до сих пор не идентифицированы [92]. Кроме того, эпителий кишечника экспрессирует в больших количествах TOLLIP, белок, взаимодействующий с TLR и подавляющий провоспалительные реакции, связанные с активацией TLR2 и TLR4 и, таким образом, подавляющий воспалительную реакцию на резидентную флору [88, 92].

Возникновение воспалительной реакции в организме хозяина в ответ на внедрение патогенных бактерий и другие стрессорные сигналы контролируется транскрипцией нуклеарного фактора NF- κ B. Следует отметить, что большинство бактерий-комменсалов не активируют этот фактор, а некоторые обладают способностью ограничивать связанный с его продукцией воспалительный ответ на патогенные микроорганизмы. Более того, способность сдерживать вызванный цитокинами провоспалительный ответ в энтероцитах была продемонстрирована *in vitro* для бактерий пробиотиков [68].

Иммунное игнорирование некоторых резидентных микроорганизмов также может быть связано с использованием ими молекулярной мимикрии поверхностных молекулярных комплексов, размещенных на энтероцитах организма хозяина [68].

У здоровых лиц в формировании толерантности участвуют регуляторные Т-клетки и дендритные клетки, которые контролируют избыточный ответ Th1 на флору кишечника.

При определенных условиях возможны нарушения толерантности иммунной системы к бактериям-комменсалам. К причинам подобных отклонений относят хронические декомпенсированные заболевания печени, антибиотикотерапию, острую

хирургическую патологию и неотложные состояния, а также исходно нарушенную чувствительность к микроорганизмам у лиц с генетическими поломками как, например, при болезни Крона и язвенном колите.

При старении также наблюдается утрата толерантности к собственной флоре, но это явление не имеет таких четких проявлений как при вышеописанных заболеваниях. Нарушенная толерантность к резидентным микроорганизмам у пожилых лиц может быть обусловлена:

- качественными и количественными изменениями микробиоценоза кишечника;
- возрастным снижением функционирования иммунной системы, затрагивающим механизмы как врожденного (неспецифического), так и приобретенного (специфического) иммунитета.

Возрастные изменения колонизации кишечника и состава кишечной микрофлоры

В процессе развития человека микробная популяция кишечника претерпевает определенные изменения. У детей состав фекальной микрофлоры менее сложен, чем у взрослых. Кроме того, с возрастом уменьшается количество бифидобактерий и возрастает разнообразие видов бактериоидов [50].

Как известно нарушение эубиоза, т.е. состояния равновесия между организмом хозяина, микроорганизмами, заселяющими кишечник, и окружающей средой сопровождается качественными и количественными изменениями в микробной экологии кишечника – дисбиозом. В первую очередь при дисбиозах подавляется анаэробный микробный компонент – бифидо- и лактобактерии, и расширяется спектр условно-патогенных штаммов микроорганизмов, отмечается также усиление адгезивных свойств условно-патогенных бактерий к слизистой оболочке кишечника. Пожилой возраст является одним из факторов, способствующих формированию кишечного дисбиоза [17].

Изменение состава кишечной микрофлоры при старении человека обнаружено при помощи как микробиологической, так и молекулярно-биологических методики – исследования количества бактериальных генных копий в фекалиях при помощи real-time-PCR или FISH-анализа (от англ. fluorescence in situ hybridization) [25, 49, 66]. Так, основные виды лактобацилл – *L. gasseri* и *L. reuteri*, по мнению Reuter [73], определяются в доминирующем количестве как у детей, так и у взрослых, что свидетельствует об отсутствии возрастных изменений видов выделяемых лактобацилл и их количества. В то же время показано, что с возрастом уменьшается количество бифидобактерий и возрастает количество клостридий и энтеробактерий [49, 66]. Следует отметить, что энтеробактерии могут способствовать продукции токсинов и канцерогенов в процессе анаэробного обмена белка [49]. Определяется также увеличение фузо- и зубактерий в фекалиях пожилых лиц. Фузобактерии участвуют в разложении аминокислот и способствуют образованию амиака и индолов, тогда как зубактерии, метаболизируя желчные кислоты, также способствуют образованию токсических продуктов [93].

Было показано, что на уровне рода количество изолятов бифидобактерий уменьшается у здоровых пожилых лиц по сравнению с молодыми. Также у пожилых лиц в содержимом кишечника находится меньшее количество видов бифидобактерий по сравнению с молодыми людьми [48, 93]. Кроме того, у детей и взрослых людей отличается видовой состав бифидобактериальной микробиоты. Например, для детей более характерны виды *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. breve* и *B. parvulorum*, тогда как для взрослых – четыре разных варианта *B. adolescentis* [73].

Исследование количества бактериальных генных копий в фекалиях не подтверждает снижения колонизации кишечника

бифидобактериями у пожилых здоровых лиц. Так, у них определяется много генных копий 16S rRNA бифидобактерий, тогда как у пожилых лиц, пребывающих на стационарном лечении, а также получающих антибиотики, их количество достоверно уменьшается [25].

При помощи микробиологического метода было показано, что у здоровых пожилых лиц незначительно уменьшается количество *Bacteroides* по сравнению со здоровыми молодыми людьми [25, 94]. У пожилых лиц уменьшается также количество видов рода *Bacteroides* [94]. Эти бактерии отвечают за утилизацию углерода и переваривание полисахаридов в толстой кишке и изменения на уровне видов популяции *Bacteroides* могут нарушать метаболический профиль микрофлоры [48].

Следует отметить, что в литературе встречаются определенные расхождения и противоречия касательно количества тех или иных видов микроорганизмов, населяющих кишечник пожилых людей. Это может объясняться различием методик, применяемых для изучения состава его микрофлоры – микробиологической и молекулярно-биологической. С одной стороны, недостатком микробиологического метода является возможность выделения культур только 25 % видов бактерий, обитающих в толстом кишечнике, с другой, – недостатком анализа копий 16S rRNA является наличие у некоторых бактерий одного рода нескольких оперонов rRNA и поэтому генные копии не могут быть пересчитаны в количество микроорганизмов [25].

Интересно, что результаты исследования возрастных изменений микробной популяции толстого кишечника в разных странах также могут отличаться между собой. Так, четкие возрастные изменения микрофлоры наблюдаются в Италии и Германии, тогда как во Франции и Швеции такие изменения не прослеживались [66]. Вместе с тем динамика возрастных измене-

ний в разных странах могла быть противоположной. Например, для группы *Eubacterium rectale* – *Clostridium coccoides* большой уровень выявляемости был у пожилых немцев по сравнению с молодыми, в то время как у пожилых итальянцев уровень выявляемости бактерий данной группы был ниже, чем у молодых итальянцев. Подобная динамика определялась и для группы *Bacteroides* и *Prevotella*. Что касается бифидобактерий, их количество было недостоверно снижено во всех обследованных группах пожилых лиц по сравнению с молодыми, как в Италии, Германии, так и в Швеции и Франции. Четкие возрастные отличия прослеживались для группы энтеробактерий. Независимо от страны проживания, у пожилых лиц чаще, чем у лиц молодого возраста выявляли бактерии данного рода. Приведенные отличия можно объяснить разными климатическими условиями, разной структурой питания [66].

Таким образом, изменения состава кишечной микрофлоры у пожилых лиц можно отнести к первой и второй степени дисбиоза кишечника по классификации Куваевой и Ладодо [12]. В качестве причин нарушенного микробиоценоза рассматривают ухудшение желудочного кислотообразования и моторики кишечника. Так, показано, что в процессе старения уменьшается кислотная продукция [11], что обусловлено увеличением среди пожилых лиц частоты атрофического гастрита, ассоциированного с *H. pylori* [53]. У лиц пожилого возраста также нарушаются ритмы периодической моторной деятельности тонкого кишечника [27]. Изменения секреторной и моторной функций пищеварительного канала ведут к изменению видового состава резидентной флоры толстого кишечника и способствуют микробному заселению желудка и тонкой кишки. Кроме того, у пожилых лиц часто выявляется воздействие других факторов, способствующих формированию дисбиоза

– нерациональное питание, хронические заболевания желчевыводящей системы и кишечника, сахарный диабет, прием нестероидных противовоспалительных препаратов.

Возрастное изменение микрофлоры нарушают процессы пищеварения в толстом кишечнике и к связанному с ним ухудшению утилизации энергетических субстратов, снижению всасывания витаминов и микроэлементов, ослаблению защитной функции резидентной флоры. Изменение метаболической активности экосистемы кишечника, в свою очередь, усугубляет нарушения работы желудочно-кишечного тракта, которые спровоцировали формирование дисбиоза.

Старение и иммунная регуляция

Возрастные изменения иммунного ответа затрагивают как врожденный (неспецифический), так и приобретенный (специфический) иммунитет. Так, у лиц старших возрастных групп ослабевает цитотоксичность естественных киллеров, уменьшается способность к фагоцитозу и продукции супероксидного аниона макрофагами и нейтрофилами [22]. На реакции специфического иммунитета влияют инволюция тимуса и периферической лимфоидной ткани [41], накопление Т-клеток памяти, редукция количества наивных Т-клеток, снижение пролиферативного потенциала лимфоцитов [36]. Возрастные изменения в иммунной системе кишечника затрагивают Т- и В-клетки, а также их субпопуляции. Причем нарушается не только межклеточное взаимодействие, но и продукция иммунорегуляторных цитокинов [58].

Ухудшение клеточно-опосредованного иммунитета обусловлено снижением пролиферативной способности Т-клеток, а также количества Т-клеток, способных к делению. Несмотря на сохранение в периферической крови здоровых пожилых лиц нормального числа лимфоцитов, количест-

во незрелых CD4⁺ Т-лимфоцитов у них уменьшается [58].

Изменения продукции цитокинов у лиц пожилого возраста могут влиять на формирование иммунного ответа. Возрастные изменения продукции интерлейкинов (ИЛ), в частности клетками иммунной системы кишечника, состоят в следующем: снижении продукции ИЛ-2, увеличении продукции ИЛ-3, сохранении на прежнем уровне продукции ИЛ-1. Одновременно со снижением функциональной активности ИЛ-2 у старых животных отмечается увеличение в сыворотке уровня растворимого рецептора к нему. Последнее может быть причиной снижения функциональной активности цитокина, поскольку его связывание с растворимым рецептором может ограничивать у старых животных ИЛ-2-управляемую пролиферацию и дифференциацию Т- и В-лимфоцитов иммунной системы кишечника. Вместе с тем следует отметить, что при уменьшении с возрастом количества клеток, положительных по рецептору к ИЛ-2, число афинных связывающих мест на такую клетку не изменяется [58].

Количество В-клеток на периферии с возрастом остается прежним, но качество гуморального ответа ухудшается. При этом миграция незрелых В-лимфоцитов к вторичным лимфоидным органам снижается. Это ведет к уменьшению шансов для антигена быть распознанным антигенспецифической В-клеткой и может уменьшать пул наивных В-клеток, что, в свою очередь, ухудшает способность индивида отвечать на поступление новых антигенов [41].

У пожилых людей отмечается тенденция к увеличению выработки IgG и IgA, тогда как содержание IgM снижается, при этом общее содержание иммуноглобулинов не изменяется [58]. В то же время в других исследованиях не обнаружено отличий в уровне IgA в сыворотке крови у лиц молодого и пожилого возраста [78].

Отмечено, что у людей пожилого возраста наблюдается увеличение титров аутоантител в сыворотке, причиной которого может быть потеря контроля со стороны системы Т-хелпер/супрессор [90]. Кроме того, было показано, что с возрастом у животных увеличивается экспрессия антигенов главного комплекса гистосовместимости, что может объяснить повышенную аутореактивность и усиленный гуморальный ответ у лиц пожилого возраста. При этом продукция специфических антител с возрастом снижается. Так, при интрадуоденальном заражении животных холерным голотоксином наблюдалось снижение титра антител в кишечнике у старых животных [87]. Нужно отметить, что у лиц пожилого возраста в крови могут определяться циркулирующие антитела к симбиотическим бактериям кишечника [25].

У людей пожилого возраста в периферической крови увеличивается количество регуляторных Т-клеток, которые контролируют иммунный ответ и предупреждают повреждение тканей организма хозяина. С деятельностью этих клеток также связывают формирование иммунологической толерантности к интестинальной флоре [82]. Увеличение количества указанных клеток наблюдается не только при старении, но и при различных заболеваниях, как у пожилых, так и у молодых лиц. Вызванная регуляторными Т-клетками иммуносупрессия, по мнению Gruver и соавт. [41], может ограничивать адекватный противораковый ответ и избавление от инфекционного процесса у лиц старших возрастных групп.

Особое внимание привлекают проблемы, связанные с изменением антигенной нагрузки в процессе старения человека. Так, исследователи сообщают об ее увеличении у лиц старшего возраста [15, 36]. Длительное, на протяжении жизни, внедрение антигенов и возрастающая антигенная нагрузка определяют состояние хронического воспаления с повышенной активацией

лимфоцитов и провоспалительных цитокинов. Воспалительные процессы, в свою очередь, вызывают ремоделирование иммунной системы, влияют на продолжительность и качество жизни [22].

Результаты исследования модели возрастных изменений периферических Т-лимфоцитов [15] показывают, что общее увеличение антигенной нагрузки у лиц старшего возраста прежде всего влияет на репликативный потенциал клеток памяти, а также в меньшей мере на пролиферативную способность наивных клеток. Результатом этого становится неадекватный ответ иммунной системы, что приводит к увеличению частоты аллергических заболеваний и иммунодефицитных нарушений [34,83]. Однако у некоторых людей пожилого возраста выявлены сильные защитные иммунологические механизмы и эффективный контроль воспалительных реакций. Эти люди, по мнению исследователей, являются потенциальными кандидатами в здоровые долгожители. Считается, что они обладают лучшей способностью адаптироваться к воздействию иммунологических стрессоров [34].

В результате возрастного ослабления иммунной системы усиливается предрасположенность к острым и хроническим заболеваниям [15, 71]. Одной из причин изменений работы иммунной системы, наблюдаемых в пожилом возрасте, может быть энергетический дефицит. Взаимодействие с антигенами требует адекватного энергетического обеспечения иммунных реакций, которое может быть нарушенным при старении. Предпосылкой для формирования энергетического дефицита является недостаточное поступление в организм с пищей белков и микроэлементов, в частности цинка, что, как показано отрицательно сказывается на механизмах врожденного и приобретенного иммунитета, в том числе у лиц пожилого возраста [32].

Старение иммунной системы кишеч-

ника. Следует отметить, что некоторые отделы иммунной системы в силу своего постоянного контакта с внешней средой на протяжении всей жизни человека подвергаются большей антигенной нагрузке и, соответственно, большему активированию и делению лимфоцитов. В частности, к таким отделам относится иммунная система кишечника, слизистая оболочка которого контактирует по своей площади с огромным количеством микроорганизмов. На сегодняшний день существует соглашение, основанное на предположении, что иммунная система слизистых в общем не подвержена влиянию возраста, однако в опытах на животных показано, что заметный дефицит иммунного ответа слизистой кишечника все-таки существует [78].

Причиной возрастного нарушения иммунного ответа лимфоидной ткани кишечника служат как структурные, так и функциональные изменения в ней.

Так, было показано, что в течение первых двадцати лет жизни у человека возрастает количество пейеровых бляшек в тонкой кишке, затем их количество снижается и в возрасте 70–95 достигает 100 бляшек на площадь тонкой кишки. Снижению также подвергается количество лимфоидных клеток пейеровых бляшек и мезентериальных лимфатических узлов, причем в большей степени, чем лимфоидных клеток селезенки. В частности, у старых мышей значительно уменьшено количество $CD4^+$ Т-клеток и незначительно – количество $CD8^+$ Т-клеток. Отмечено также незначительное снижение абсолютного количества В-клеток в пейеровых бляшках, мезентериальных лимфатических узлах и селезенке животных. Для лимфоидных клеток собственной пластинки кишечника таких различий не обнаружено [58].

Вместе с тем Schmucker [78] сообщает об отсутствии достоверных различий в количестве пейеровых бляшек и количестве лимфоидных клеток в них у молодых,

зрелых и старых крыс. Количество лимфоидных образований кишечника, а также клеточных элементов в них, могут иметь значение для первого этапа иммунного ответа кишечника – связывания или захвата антигенов М-клетками, или фолликулоассоциированным эпителием, покрывающим пейеровы бляшки, а также другими фолликулярными образованиями кишечной стенки. Однако приведенные выше данные не позволяют судить о возрастном нарушении связывания антигенов М-клетками.

Гуморальный иммунный ответ в ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани контролируется главным образом Т-клетками, Т-хелперами ($CD4^+$) и Т-супрессорами ($CD8^+$). Т- и В-клетки пейеровых бляшек, селезенки старых животных демонстрируют сниженную пролиферативную способность, когда подвергаются неспецифической митогенной стимуляции, также сниженной остается продукция антител, которая требует кооперации Т- и В-клеток [56]. Возрастные изменения, затрагивающие субпопуляции лимфоцитов, могут влиять на процесс переключения синтеза изотипов иммуноглобулинов в кишечной стенке. Кроме того, у старых животных снижается миграция лимфоцитов, в частности IgA иммунобластов из мезентериальных лимфатических узлов в собственную пластинку слизистой кишечника [79].

В опытах с антигеном микобактерий было показано, что антигенспецифическая спонтанная продукция иммуноглобулинов В-клетками лимфоидной ткани кишечника у старых животных незначительно повышена, а функциональная активность антигенспецифической Т-клетки хелпера ($CD4^+$) мало изменена. В то же время системная иммунологическая толерантность к антигену *Mycobacterium paratuberculosis* у старых мышей нарушена. Несмотря на снижение количества антигенспецифических Т-клеток хелперов, была выявлена их относи-

тельная гиперфункция, которая приводила к гиперреактивному гуморальному ответу на антиген микобактерии [57].

Несмотря на то, что В-клеточный компонент иммунной системы незначительно подвергается возрастным изменениям изучение продукции иммуноглобулинов выявило ее нарушение у старых животных. Так, содержание IgG в просвете кишечника у старых животных или не изменялся по сравнению с таковым у животных среднего возраста, или возрастал. Содержание IgM в просвете кишечника у старых животных увеличивалось в сравнении с животными среднего возраста. Тогда как содержание IgA в супернатанте кишечных смывов у старых мышей натошак было сниженным в 2,5 раза по сравнению с животными среднего возраста. При этом нужно отметить, что снижение титров антител в смывах кишечника у старых животных скорее отражает уменьшение количества плазматических клеток, чем уменьшение местной выработки антител [77]. В то же время у старых мышей отмечается гиперреактивность В-клеток собственной пластинки после кормления, которая сопровождается повышением содержания IgA в кишечном соке на 35 % по сравнению с молодыми животными. В данном случае повышение продукции IgA происходит за счет его мономерной формы, тогда как содержание его димерной формы не изменяется [58]. Секреторный IgA слизистых оболочек является димером и именно со снижением выработки димерного IgA связывают повышенную чувствительность респираторного и пищеварительного тракта пожилых людей к инфекционным заболеваниям [58].

Перечисленные изменения в функционировании лимфоидной ткани кишечника вместе с нарушением состава кишечной микрофлоры могут повышать риск возникновения у пожилых людей инфекций и онкологических заболеваний пищеварительного тракта. Кроме того, исследо-

ватели полагают, что изменения в составе кишечной микрофлоры, дефекты барьерной функции слизистой оболочки, утрата толерантности к резидентным бактериям, вызывают у пожилых людей избыточную стимуляцию иммунных клеток продуктами жизнедеятельности непатогенных бактерий и формирование локального хронического воспаления в кишечной стенке. Это состояние хронического воспаления в кишечнике может делать свой вклад в состояние общего субклинического хронического воспаления, свойственное пожилым людям, ухудшая течение хронических заболеваний, вызывая нарушение обмена веществ и иммунного ответа [43].

Таким образом, недостаточно изученной остается проблема взаимодействия изменений микробиоценоза кишечника и иммунной системы организма в процессе старения и его влияния на состояние здоровья пожилого человека.

Воздействие на состав кишечной флоры рассматривается как одно из средств улучшения работы иммунной системы организма пожилых людей в целом, и иммунной системы кишечника в частности. Так, употребление лицами пожилого возраста молока, содержащего *Bifidobacterium lactis* HN019, приводило к повышению у них общего количества лимфоцитов, количества Т-хелперов, активированных Т-лимфоцитов и естественных киллеров в крови. Добавление *Bifidobacterium lactis* HN019 улучшало фагоцитарную активность моноцитов и полиморфонуклеарных клеток, а также цитотоксичность естественных киллеров по отношению к культуре опухолевых клеток. Поскольку процесс старения характеризуется качественными и количественными изменениями в популяциях иммунных клеток, исследователи полагают, что, влияя на иммунные клетки, *Bifidobacterium lactis* HN019 будет оказывать положительное действие на состояние здоровья пожилых

людей [40].

Повреждающие эффекты резидентных микроорганизмов

Некоторые из бактерий, в норме обитающих в кишечнике, являются патогенными или потенциально патогенными в условиях функционального нарушения целостности слизистого барьера кишечника. Это касается бактериоидов, зубактерий, энтеробактерий, которые могут способствовать продукции токсинов и канцерогенов в процессе анаэробного метаболизма белка [42].

Кроме того, некоторые штаммы *E. coli* выделяют гемолизин и цитотоксический некротизирующий фактор, который оказывает литическое действие на культуру клеток кишечника человека. По мнению исследователей, подобное повреждающее действие бактерий комменсалов в естественных условиях может быть заблокировано другими видами микроорганизмов, в частности лактобациллами [61]. Также известно, что интестинальная флора может быть пусковым фактором воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника у предрасположенных лиц [55].

Повреждающее влияние на слизистую также имеет избыточная стимуляция синтеза секреторного иммуноглобулина, вызванная резидентной флорой. Считается, что для хорошей стимуляции иммунного ответа количество В-клеток, вырабатывающих IgA, должно незначительно превышать значения в контроле, поскольку их высокий уровень может обладать повреждающим эффектом и повышать проницаемость слизистой оболочки, что, например, наблюдается при целиакии [70].

Роль микрофлоры кишечника в формировании заболеваний. В норме кишечная микрофлора положительно влияет на поддержание состояния здоровья человека. Но при определенных условиях, в частности у генетически восприимчивых индивидов, резидентные микроорганизмы могут стать

источником заболеваний.

В последние годы появилась информация о том, что видовой состав микрофлоры, обитающей в кишечнике, может быть взаимосвязан с энергетическим обменом организма хозяина, а также с его нарушениями при ожирении. Были проведены исследования генетического материала микрофлоры кишечника у людей и у животных, в результате которых выявлены отличия в соотношении количеств генетического материала двух доминирующих групп микроорганизмов Firmicutes и Bacteroides. У тучных людей количество генетического материала группы Firmicutes было большим, чем у худых. Причем при снижении массы соотношение генетического материала напоминало таковое у худых людей [89].

Когда мышам со стерильным кишечником вносили кишечную микрофлору мышей, выращенных в обычных условиях, у мышей-реципиентов отмечалась прибавка в массе, что было обусловлено лучшей ферментацией полисахаридов, улучшением всасывания моносахаридов и короткоцепочечных жирных кислот, влиянием микроорганизмов на гены, отвечающие за отложение липидов в адипоцитах. Достоверный прирост массы жировой ткани также был получен при внесении мышам со стерильным кишечником кишечной микрофлоры тучных лептиндефицитных мышей [89].

Эти данные подтверждают гипотезу, что микрофлора может определять эффективность извлечения калорий из потребляемой пищи и влиять на вес организма хозяина [89]. Но при этом не выяснен ряд вопросов о роли измененного состава кишечной микрофлоры при ожирении. Например, неясно, предшествует ли нарушение микробиоценоза кишечника ожирению или же возникает как его следствие. Остается неизученной взаимосвязь изменений микробиоценоза кишечника с нарушением обмена гормона лептина [23]. Turnbaugh и

соавт. [89] полагают, что основное взаимодействие микрофлоры и организма хозяина, влияющее на его энергетический и жировой обмены, происходит на уровне геномов и его механизмы еще предстоит изучить. Но уже на данном этапе можно рассматривать резидентную флору кишечника тучных людей как биомаркер и терапевтическую мишень при ожирении.

Аномальный иммунный ответ на антигены, находящиеся в просвете кишечника, лежит в основе воспалительных заболеваний – болезни Крона и неспецифического язвенного колита. Считается, что в патогенезе этих заболеваний задействованы несколько факторов – генетическая восприимчивость, дефекты в функционировании слизистого барьера и дисбаланс микрофлоры [30, 67, 86]. Поскольку у мышей со стерильным кишечником не удается смоделировать возникновение поражений, характерных для воспалительных заболеваний, исследователи считают, что колонизация кишечника является одним из необходимых условий для возникновения указанных заболеваний.

Изучение иммунных реакций показало, что при воспалительных заболеваниях кишечника повреждение его тканей является результатом нарушенного иммунологического восприятия резидентной флоры или утраты толерантности к кишечным бактериям [65].

Так, болезнь может быть воспроизведена в эксперименте на животных при введении иммунодефицитному реципиенту Т-клеток больного донора, сенсibilизированных к кишечным бактериям [31]. При болезни Крона также найдены мутации NOD2-белка, который отвечает за способность иммунных клеток отличать патогенные бактерии от бактерий-комменсалов [68]. С этой мутацией связывают дефекты ответа NF- κ B на бактерии кишечника, а также сниженную экспрессию γ -дефенсина, с которым связаны антимикробные реак-

ции врожденного иммунитета [30, 68].

Остается открытым вопрос, вызвана ли воспалительная реакция в кишечной стенке специфическими возбудителями или нарушениями толерантности к кишечной флоре в целом. Так, в ряде исследований изучали роль определенных видов бактерий в развитии болезни Крона. Наиболее значимые результаты были получены для *Mycobacterium avium paratuberculosis* и адгезивно-инвазивной *E. coli*. И хотя эти данные остаются неубедительными, нельзя исключать, что у генетически предрасположенных индивидов, в частности у лиц с нарушенной способностью иммунной системы к распознаванию лигандов бактерий или избавлению от внутриклеточной инфекции, персистенция *Mycobacterium avium paratuberculosis* и адгезивно-инвазивной *E. coli* или же других, еще не идентифицированных видов, может быть причиной возникновения болезни Крона [33, 39].

Перспективным направлением в лечении болезни Крона является применение генетически модифицированных бактерий (*Lactococcus lacti*) для доставки в просвет кишечника ИЛ-10. Обследование небольшой группы пациентов продемонстрировало снижение активности воспалительного процесса под действием данных бактерий, а также безопасность их применения [67].

Существуют ситуации, когда вследствие функциональной недостаточности определенных систем организма или терапевтических вмешательств деятельность кишечной микрофлоры может осложнять течение основного заболевания. Так, при хронической печеночной недостаточности продукты белкового обмена, которые образуются в кишечнике под действием ферментов бактерий, вызывают печеночную энцефалопатию [42]. Антибиотикотерапия может осложняться псевдомембранозным колитом, связанным с избыточным ростом в кишечнике *Clostridium difficile* [48].

Такие, требующие неотложной помощи, как геморрагический шок, ожоговая болезнь, травмы, ишемия кишечника, кишечная непроходимость, тяжелая форма острого панкреатита, могут сопровождаться нарушением проницаемости слизистой кишечника. При нарушении барьера слизистой грамотрицательные бактерии могут проникать из кишечника в лимфатические сосуды, затем в мезентериальные узлы, печень, селезенку. Последующая диссеминация бактерий по организму может приводить к сепсису, полиорганной недостаточности.

Кроме того, кишечная флора может участвовать в запуске процесса злокачественного роста в толстой кишке, поскольку в период жизнедеятельности бактерий образуются метаболиты, превращающие прокарциногены в карциногены [47].

Известно, что желудочно-кишечный тракт является одной из систем, наиболее часто поражаемых опухолевым процессом. При этом колоректальный рак (КРР) занимает первое место среди опухолей пищеварительной системы и второе или третье (в зависимости от пола обследованных и страны проживания) в общей структуре онкологических заболеваний. В Украине заболеваемость КРР составляет 36,5 случаев в год на 100 000 населения (средняя распространенность). Также как в России и европейских странах в нашей стране эта форма рака по частоте встречаемости находится на втором месте у мужчин и на третьем – у женщин [9]. Чаще всего КРР поражает людей в возрасте 50–80 лет [91], который является одним из факторов риска возникновения данной формы рака наряду с семейной предрасположенностью, питанием с высоким содержанием животных жиров и недостатком пищевых волокон, курением, алкоголем и дефицитом двигательной активности [9]. Повышенный риск заболеть раком кишечника имеют пациенты с воспалительными заболева-

ниями кишечника – язвенным колитом и болезнью Крона, причем частота возникновения КРР прогрессивно нарастает по мере увеличения длительности заболевания [18].

Более 80 % случаев КРР относятся к спорадической форме и связаны с накоплением определенных генных мутаций и нарушением механизмов репарации ДНК. Генетические поломки под влиянием факторов окружающей среды ведут к трансформации нормальных клеток в опухолевые. Вопрос механизма возникновения мутаций при спорадическом КРР остается открытым, и среди возможных причин канцерогенеза рассматривается влияние резидентной флоры толстого кишечника [52].

Так, в опытах на мышах, нокаутных по определенным генам и являющимся моделями интестинальных неоплазий, было показано, что у особей некоторых моделей, выращенных в стерильных условиях, опухоли кишечника не возникают [29, 54]. У многих животных этих моделей одновременно выявляются воспалительные заболевания кишечника, стерильные условия выращивания дополнительно способствовали снижению активности воспалительного процесса в кишечной стенке [52]. Было замечено, что не все виды микроорганизмов способствуют образованию опухолей в толстом кишечнике [69]. Например, воспаление в кишечной стенке, дисплазия и карцинома прямой кишки развивались у мышей, нокаутных по гену, отвечающему за синтез ИЛ-10, после колонизации стерильного кишечника чистой культурой *Enterococcus faecalis* и не развивались при колонизации кишечника культурами *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei*, *L. reuteri*, *L. acidophilus*, *Bifidobacterium* sp., *Lactococcus lactis* [24]. Кишечные неоплазии возникали у мышей со стерильным кишечником при заражении одним из видов микроорганизмов, тогда как при заражении несколькими видами опухоли не

развивались [69]. Кроме того, было показано, что пробиотики могут модифицировать состав кишечной микрофлоры и предотвращать возникновение опухолей толстого кишечника. Так, на упомянутой выше модели было показано, у мышей, которым с пищей вводили штаммы *Lactobacillus salivarius*, выделение со стулом колиформ и энтерококков снижалось, а степень воспаления слизистой была значительно меньшей и аденокарцинома толстой кишки развивалась значительно реже по сравнению с контролем. Противораковый эффект штаммов *Lactobacillus salivarius* объясняют выделением данными микроорганизмами антимикробного фактора с антагонистическими свойствами в отношении широкого диапазона грамотрицательных и грамположительных бактерий и выраженной способностью к адгезии, благодаря чему пробиотик может влиять на состав кишечной флоры. Дополнительным защитным фактором является восстановление под действием пробиотиков баланса Th1/Th2 и ослабление таким образом воспаления в стенке кишечника [69].

Как уже упоминалось, результатом бактериальной ферментации помимо образования полезных веществ может быть образование канцерогенов, превращение пищевых прокарциногенов в канцерогены, а также создание эндогенного окислительного стресса. Карциногены могут образовываться под действием бактериальных β -гликозидазы, β -глюкоронидазы, азо- и нитроредуктазы, арилсульфатазы и алкогольдегидрогеназы [52].

Исследователи рассматривают несколько возможных механизмов влияния бактерий-комменсалов на канцерогенез:

- мутагенное влияние ацетальдегида, образующегося в кишечнике из алкоголя под действием бактериальной алкогольдегидрогеназы. Ацетальдегид может действовать прямо, инактивируя клеточные протеины, отвечающие за репарацию ДНК, или

опосредованно, нарушая всасывание и обмен фолатов [52];

- образование из прокарциногенного гетероциклического амина 2-amino-3-methyl-3H-imidazo[4,5-f]quinoline (IQ) карциногена 2-amino-3-methyl-3H-imidazo[4,5-f]quinoline-7-one (HOIQ). Способность конвертировать IQ в HOIQ выявлена для бактерий вида *Eubacterium*, эти же бактерии вызывают IQ-индуцированное повреждение кишечного эпителия в эксперименте [52];

- продуцирование некоторыми видами микроорганизмов (например, *Enterococcus faecalis*) свободных радикалов, которые вблизи окисгенированной поверхности колоноцитов могут быть источником хромосомной нестабильности [47, 52];

- токсическое действие на кишечный эпителий сульфатвосстанавливающих бактерий. Эти бактерии восстанавливают сульфат с образованием сульфида углерода. Так, в фекалиях больных неспецифическим язвенным колитом и пациентов с раком толстой кишки определяется большее количество сульфатвосстанавливающих бактерий, а также сульфида углерода [26, 52];

- образование нитрозаминов под действием кишечных бактерий [26];

- токсическое действие веществ, образующихся под действием бактериальных ферментов при дегидроксилировании желчных кислот [26].

Кроме того, резидентная флора влияет на состав муцина, толщину, состав и структуру преэпителиального слоя слизи путем изменения клеточного и субклеточного распределения гликанов. Изменения в процессах гликозилирования муцина является характерной чертой кишечных опухолей [9]. По мнению Норе и соавт. [47] существует взаимосвязь нарушений гликозилирования белков, деятельности резидентной флоры кишечника и толстокишечным канцерогенезом.

Таким образом, с помощью генной

инженерии созданы модели интестинальных неоплазий, на которых была четко показана взаимосвязь развития опухолей и кишечной микрофлоры у лабораторных животных. Следует отметить, что генетический фактор при этом оставался ведущим, поскольку эти модели были созданы на основе определенных поломок в геноме. При этом развитие опухолей зависело от вида микроорганизма, которым колонизировали стерильный кишечник опытных животных, и от количества используемых видов. Изучение механизма влияния микроорганизмов на толстокишечный канцерогенез должно прояснить, какие компоненты бактерий-резидентов ответственны за возникновение и прогрессирование опухоли; как осуществляется мутагенное влияние микроорганизмов; влияют ли особенности генома организма хозяина на состав резидентной флоры; каким образом микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности действуют на экспрессию циклооксигеназы 2 типа (фермента, для которого доказана непосредственная связь с развитием кишечных опухолей) [52]. По мнению Нууске и соавт. [52], метаболиты и токсины, образующиеся под действием резидентных бактерий, играют важную роль в возникновении КРР наряду с другими экзогенными факторами, такими, как питание, ограниченная физическая активность, употребление алкоголя. Однако неясно, каким образом осуществляется взаимодействие нестабильности генома, микрофлоры кишечника и экзогенных факторов. Остается открытым вопрос, какую роль в этом взаимодействии играет возрастной фактор. Нельзя исключать, что нарушение метаболических процессов в кишечнике, возникающее на фоне дисбиоза у лиц старших возрастных групп, способствует проявлению у них канцерогенных эффектов резидентных микроорганизмов. Известно, что у людей старческого возраста увеличивается время транзита кишеч-

ного содержимого, что ведет к увеличению бактериальной ферментации белков в кишечнике и повышению содержания амиака и фенолов [94], которые могут оказывать мутагенное действие на ДНК эпителиоцитов [51].

ВЫВОДЫ

1. Кишечная флора взаимодействует с иммунной системой организма по многим направлениям, из которых прежде всего необходимо выделить: влияние на становление иммунной системы слизистой кишечника; формирование иммунитета в слизистых оболочках других систем посредством миграции В-лимфоцитов, вырабатывающих IgA. Выполняя метаболическую, трофическую и защитную функции, микрофлора участвует в поддержании состояния здоровья человека.

2. Иммунная система в норме обеспечивает в организме человека как толерантность к собственной флоре, так и высокую реактивность при попадании в организм патогенной флоры. При патологии возможны нарушения толерантности иммунной системы к бактериям-комменсалам. К причинам подобных отклонений относят хронические декомпенсированные заболевания печени, антибиотикотерапию, острую хирургическую патологию и неотложные состояния, а также исходно нарушенную чувствительность к микроорганизмам у лиц с генетической предрасположенностью, как, например, при болезни Крона и язвенном колите.

3. При старении также наблюдается утрата толерантности к собственной флоре, но это явление не имеет таких четких проявлений как при описанных выше заболеваниях. Требуется изучения взаимосвязь нарушенной толерантности к резидентным микроорганизмам с такими проявлениями процесса старения как качественные и количественные изменения в

микрофлоре кишечника, а также возрастное снижение функционирования иммунной системы.

4. Возрастные нарушения в функционировании лимфоидной ткани кишечника и контроле над ним в некоторой степени объясняют повышенную встречаемость инфекций и неоплазий пищеварительного тракта среди лиц пожилого возраста. Нельзя исключать, что изменения в составе кишечной микрофлоры вызывают или же усугубляют имеющиеся у пожилых людей нарушения функционирования лимфоидной ткани кишечника. Поэтому необходимы дальнейшие исследования взаимодействия резидентной флоры и иммунной системы кишечника при физиологическом старении. Эти исследования не только помогут углубить знания об иммунных изменениях, связанных со старением, но и позволят разработать методы коррекции нарушенной иммунной реактивности желудочно-кишечного тракта у пожилых лиц, эффективнее использовать терапевтические возможности эндогенной микрофлоры.

5. Резидентная флора кишечника является одним из патогенетических факторов ряда заболеваний и состояний, требующих неотложной помощи. Причинно-следственные взаимоотношения изменений в составе кишечной микрофлоры и таких заболеваний, как ожирение, воспалительные заболевания кишечника, колоректальный рак подлежат дальнейшему изучению. Нарушение микробной экологии кишечника также сопровождает процесс старения. Исходя из взаимодействия бактерий-комменсалов с иммунной системой, можно предполагать, что особенности микробиоценоза толстого кишечника, наблюдаемые при указанных заболеваниях, а также в процессе старения человека, оказывают отрицательное влияние на функционирование лимфоидной ткани кишечника и иммунной системы в целом. Последнее, в

свою очередь, неблагоприятно сказывается на течении уже существующих патологических процессов и может способствовать возникновению новых, формируя таким образом замкнутый круг.

**K.Alibek, T.Grechana, L.Grechaniy,
M.Romanenko, T.Klymenko**

AGE-RELATED ASPECTS OF INTESTINAL MICROFLORA AND GUT IMMUNE SYSTEM

The importance of influence of microorganisms on human health has been recognized for years. Vast amount of data has been collected regarding interaction of intestinal microflora and elements of gut immune system. Novel technologies are offering new insights into bi-directional host-flora exchange along mucosal surfaces, one of the largest interfaces of human organism. Gut is constantly being colonized through our life, therefore, mucosal immune responses require capacity to resist pathogenic bacteria. Yet gut bacterial community has a collective metabolic activity equal to a virtual organ, and the interplay between food, host cells and microbes is indispensable for shaping both innate and adaptive immunity. Age-related changes of gut microflora are well recognized, however, little is known about the feedback effect. We hypothesize that altered intestinal microflora influences mucosal immunity what in turn promotes changes on organismic level leading to further compositional and functional shifts in the microbiota. The aim of this review is to analyze current literature on the impact of such feedback. Understanding this vicious circle will ultimately lead us to better managing of number of infectious, inflammatory and neoplastic disease processes.

*Scientific Oncological and Cardiological Production
Center "Max-Well", Ukraine*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анохина Г.А., Скопиченко С.В. Современные аспекты микрoэкологического дисбаланса, профилактика и лечение // Журн. практ. лікаря. – 2001. – №3. – С. 28–33.
2. Бабин В.Н., Минушкин О.Н., Дубинин А.В. и др. Молекулярные аспекты симбиоза в системе хозяин-микрофлора // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1998. – №6. – С.76–82.
3. Белоусов Ю.В. Гастродуоденальная патология и биоценоз кишечника у детей // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 3. – С. 57–59.
4. Воробьева Л.И., Чердынцева Т.А., Абилов С.К. Биоантимутагенное действие культуральной жидкости *Streptococcus faecalis* против мутагена, индуцированного 2-нитрофлуореном у *Salmonella typhimurium* ТФ 1538 и ТФ98 // Микробиология. –

1996. – №1. – С. 79–83.
5. Галактионов В.Г. Иммунология. – М.: Из-во Моск. ун-та, 1998. – 479 с.
 6. Дегтярева И.И., Скопиченко С.В., Скрипник И.Н. Обоснование применения лактулозы при хроническом гепатите, циррозе печени и дисбактериозе кишечника / Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л. Шуплика. – Київ, 2000. – Вип.9. – Книга 4. – С. 68–72.
 7. Дегтярьова І.І., Осьодло Г.В., Скрипник І.М. та ін. Взаємозв'язок порушення кишкового мікробіоценозу і захворювань дуодено-панкреато-біліарної зони та принципи патогенетичного лікування // Гастроентерологія: Міжвід.зб.– Дніпропетровськ, 2000. – Вип. 31. – С. 73–80.
 8. Егоров Н.С., Баранова И.Л. Бактериоцины: обнаружение, свойства, применение // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – №6. – С. 33–40.
 9. Иоффе А.Ю., Ткач С.М., Кузенко Ю.Г. Современные стратегии предупреждения и раннего выявления колоректального рака у больных с воспалительными заболеваниями кишечника // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 2. – С. 96–100.
 10. Казак С.С., Бекегова Г.В., Пянкова О.В., Аманбаев Г.Т. “NaN з біфідобактеріями” як варіант функціонального харчування в комплексній терапії хронічних захворювань органів травлення у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – №5. – С. 52–59.
 11. Коркушко О.В., Якименко Д.М. Трансформація шлункової секреції при фізіологічному старінні (базальна секреція) // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 2. – С. 19–24.
 12. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей. – М.: Медицина, 1991. – 240 с.
 13. Луговая Г.В., Нарожнов В.В. Онколитическая активность бакконцентрата окарин (или некоторые этюды оптимизма по И.И.Мечникову) / Проблемы військової охорони здоров'я: Зб. наук. пр. УВМА / За ред. В.Я.Білого. – Київ, 1999. – Вип.5. – С. 392–399.
 14. Плейфэр Дж. Наглядная иммунология: Пер.с англ. – М.: ГЭОТАР «Медицина», 1999. – 95 с.
 15. Санникова Т.Е., Марчук Г.И., Романюха А.А., Яшин А.И. Старение системы иммунитета и динамика смертности. анализ роли антигенной нагрузки // Успехи геронтологии. – 2003. – № 12. – С. 91–98.
 16. Ситник І.О., Климнюк С.І., Тверко М.С. Мікробіологія, вірусологія, імунологія. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1998. – 392 с.
 17. Харченко Н.В., Черненко В.В., Янковский Д.С., Дымент Г.С. Роль кишечной микрофлоры в развитии хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта // Журн. практ. лікаря. – 2003. – № 4. – С. 20–27.
 18. Хендерсон Джозеф М. Патологическая физиология органов пищеварения. Пер с англ. СПб.: “БИНОМ-Невский проспект”, 1999. – 286 с.
 19. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. – М., 1998. – Т.1. – 288 с.
 20. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1998. – №1. – С. 61–65.
 21. Adolfsson O., Meydani S.N., Russell R.M. Yogurt and gut function // Amer. J. Clin. Nutr. – 2004. – **80**. – P. 245–256.
 22. Aw D., Silva A.B., Palmer D.B. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population // Immunology. – 2007. – **120**, №4. – P. 435–446.
 23. Bajzer M., Seeley R.J. Obesity and gut flora // Nature. – 2006. – 444, №21/28. – P. 1009–1010.
 24. Balish E., Warner T. Enterococcus faecalis induces inflammatory bowel disease in interleukin-10 knockout mice // Amer. J. Pathol. – 2002. – **160**. – P. 2253–2257.
 25. Bartosch S., Fite A., Macfarlane G.T., McMurdo M.E.T. Characterization of bacterial communities in feces from healthy elderly volunteers and hospitalized elderly patients by using real-time PCR and effects of antibiotic treatment on the fecal microbiota // Appl. and Environ. Microbiol. – 2004. – **70**, № 6. – P. 3575–3581.
 26. Blaut M., Clavel T. Metabolic Diversity of the Intestinal Microbiota: Implications for Health and Disease // J. Nutr. – 2007. – **137**. – P. 751–755.
 27. Bortolotti M., Frada G., Vezzadini P. et al. Influence of gastric acid secretion on interdigestive gastric motor activity and serum motilin in the elderly // Digestion. – 1987. – **38**, № 4. – P. 226–233.
 28. Cebra J.J. Influences of microbiota on intestinal immune system development // Amer. J. Clin. Nutr. – 1999. – 69(suppl). – P.1046S–1051S.
 29. Chu F.-F., Esworthy R.S., Chu P.G. et al. Bacteria-induced intestinal cancer in mice with disrupted gpx1 and gpx2 genes // Cancer Res. – 2004. – **64**. – P. 962–968.
 30. Cobrin G.M., Abreu M.T. Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease // Immunol. Rev. – 2005. – **206**. – P. 277–295.
 31. Cong Y., Brandwein S.L., McCabe R.P. et al. CD4⁺ T cells reactive to enteric bacterial antigens in spontaneously colitic C3H/HeJBir mice: increased T helper cell type 1 response and ability to transfer disease // J. Exp. Med. – 1998. – **187**, №6. – P. 855–864.
 32. Cunningham-Rundles S.. The effect of aging on mucosal host defense // J. Nutr. Health Aging. – 2004. – **8**, № 1. – P. 20–25.
 33. Darfeuille-Michaud A., Boudeau J., Bulois P. et al. High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease // Gastroenterology. – 2004. – **127**, № 2. – P. 412–421.
 34. De Martinis M., Franceschi C., Monti D., Ginaldi L. Inflamm-aging and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity // FEBS Lett. – 2005. – **579**, № 10. – P. 2035–2039.
 35. Delves P.J., Roitt I.M. The immune system. Second of two parts // New Engl. J. Med. – 2000. – **343**, №2. – P. 108–117.
 36. Franceschi C., Valensin S., Fagnoni F. et al. Biomarkers of immunosenescence within an evolutionary perspective:

- the challenge of heterogeneity and the role of antigenic load // *Exp. Gerontol.* – 1999. – **34**, №8. – P. 911–921.
37. Frankel W.L., Zhang W., Singh A. et al. Mediation of the trophic effects of short-chain fatty acids on the rat jejunum and colon // *Gastroenterology.* – 1994. – **106**, №2. – P. 375–380.
 38. Galdeano C. M., de Moreno de LeBlanc A., Vinderola G. et al. Proposed model: mechanisms of immunomodulation induced by probiotic bacteria // *Clin. Vac. Immunol.* – 2007. – **14**, №5. – P. 485–492.
 39. Ghadiali A.H., Strother M., Naser S.A. et al. *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* strains isolated from Crohn's disease patients and animal species exhibit similar polymorphic locus patterns // *J. Clin. Microbiol.* – 2004. – **42**. – P. 5345–5348.
 40. Gill H.S., Rutherford K.J., Cross M.L., Gopal P.K. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019 // *App. and Environ. Microbiol.* – 2006. – **72**, № 10. – P. 6533–6538.
 41. Gruver A.L., Hudson L.L., Sempowski G.D. Immunosenescence of ageing // *J. Pathol.* – 2007. – **211**, № 2. – P. 144–156.
 42. Guarner F. Enteric flora in health and disease // *Digestion.* – 2006. – **73**. – Suppl. 1. – P. 5–12.
 43. Guigoz Y., Dore J., Schiffrin E.J. The inflammatory status of old age can be nurtured from the intestinal environment // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2008. – **11**, № 1. – P.13–20.
 44. Haddad P.S., Azar G.A., Groom S., Boivin M. Natural Health Products, modulation of immune function and prevention of chronic diseases // *Evidence-based Compl. and Alt. Med.* – 2005. – **2**, № 4. – P. 513–520.
 45. Hao W.L., Lee Y.K. Microflora of the gastrointestinal tract: a review // *Methods Mol. Biol.* – 2004. – **268**. – P. 491–502.
 46. Hesse C., Andersson B., Wold A.E. Gram-positive bacteria are potent inducers of monocytic interleukin-12 (IL-12) while gram-negative bacteria preferentially stimulate IL-10 production // *Infect. Immun.* – 2000. – **68**. – P. 3581–3586.
 47. Hope M.E., Hold G.L., Kain R., El-Omar E.M. Sporadic colorectal cancer—role of the commensal microbiota // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2005. – **244**, № 1. – P. 1–7.
 48. Hopkins M.J., Macfarlane G.T. Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and with *Clostridium difficile* infection // *J. Med. Microbiol.* – 2002. – **51**. – P. 448–454.
 49. Hopkins M.J., Sharp R., Macfarlane G.T. Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles // *Gut.* – 2001. – **48**, № 2. – P. 198–205.
 50. Hopkins M.J., Sharp R., Macfarlane G.T. Variation in human intestinal microbiota with age // *Dig. Liver Dis.* – 2002. – **34**. – Suppl. 2. – P. S12–S18.
 51. Hughes R., Magee E.A., Bingham S. Protein degradation in the large intestine: relevance to colorectal cancer // *Curr. Issues Intest. Microbiol.* – 2000. – **1**, № 2. – P. 51–58.
 52. Huycke M.M., Gaskins H.R. Commensal bacteria, redox stress, and colorectal cancer: mechanisms and models // *Exp. Biol. and Medicine.* – 2004. – **229**. – P.586–597.
 53. Jassel S.V., Ardill J.E.S., Fillmore D. et al. The rise in circulating gastrin with age is due to increases in gastric autoimmunity and *Helicobacter pylori* infection // *QJM: An Internation. J. Med.*–1999. – **92**. – № 7. – P. 373–377.
 54. Kado S., Uchida K., Funabashi H., Iwata S., Nagata Y. et al. Intestinal microflora are necessary for development of spontaneous adenocarcinoma of the large intestine in T-cell receptor γ chain and p53 double-knock-out mice // *Cancer Res.* – 2001. – **61**. – P. 2395–2398.
 55. Kaiserlian D., Cerf-Bensussan N., Hosmalin A. The mucosal immune system: from control of inflammation to protection against infections // *J. Leukoc. Biol.* – 2005. – **78**. – P. 311–318.
 56. Kawanishi H., Kiely J. Immune-related alterations in aged gut-associated lymphoid tissues in mice // *Dig. Dis. Sci.* – 1989. – **34**, № 2. – P. 175–184.
 57. Kawanishi H., Ajitsu S. Correction of antigen-specific T cell defects in aged murine gut-associated lymphoid tissues an immune intervention by combined adoptive transfer of an antigen-specific immunoregulatory CD4 T cell subset and interleukin 2 administration // *Eur. J. Immunol.* – 1991. – **21**, № 12. –P. 2907–2914.
 58. Kawanishi H. Recent progress in senescence-associated gut mucosal immunity // *Dig. Dis.* – 1993. – **11**, № 3. – P. 157–172.
 59. Lanning D., Sethupathi P., Rhee K.-J. et al. Intestinal microflora and diversification of the rabbit antibody repertoire // *J. Immunol.* – 2000. – **165**. – P. 2012–2019.
 60. Leadbetter E.A., Rifkin I.R. et al. Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors // *Nature.* – 2002. – **416**, №6881. – P. 603–607.
 61. Lievin-Le Moal V., Servin A.L. The front line of enteric host defense against unwelcome intrusion of harmful microorganisms: mucins, antimicrobial peptides, and microbiota // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2006. – **19**, № 2. – P. 315–337.
 62. Macpherson A.J., Uhr T. Compartmentalization of the mucosal immune responses to commensal intestinal bacteria // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2004. – **1029**. – P. 36–43.
 63. Macpherson A.J., Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria // *Science.* – 2004. – **303**, №5474. – P. 1662–1665.
 64. Macpherson A.J., Gatto D., Sainsbury E. et al. A primitive T cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria // *Ibid.* – 2000. – **288**, №5474. – P. 2222–2226.
 65. Matsumoto S., Okabe Y., Setoyama H. et al. Inflammatory bowel disease-like enteritis and caecitis in a

- senescence accelerated mouse P1/Yit strain // Gut. – 1998. – **43**. – P. 71–78.
66. Mueller S., Saunier K., Hanisch C. et al. Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study // Appl. and Environ. Microbiol. – 2006. – **72**, № 2. – P. 1027–33.
67. O'Hara A.M., Shanahan F. Gut microbiota: mining for therapeutic potential // Clin Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – **5**, № 3. – P. 274–284.
68. O'Hara A.M., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ // EMBO Rep. – 2006. – **7**, № 7. – P. 688–693.
69. O'Mahony L., Feeney M., O'Halloran S. et al. Probiotic impact on microbial flora, inflammation and tumour development in IL-10 knockout mice // Aliment. Pharmacol. Therap. – 2001. – **15**, № 8. – P. 1219–1225.
70. Perdigon G., Vintini E., Alvarez S., Medina M. Medici M. Study of the possible mechanisms involved in the mucosal immune system activation by lactic acid bacteria // J. Dairy Sci. – 1999. – **82**. – P. 1108–1114.
71. Pourgheysari B., Khan N., Best D. et al. The CMV-specific CD4⁺ T cell response expands with age and markedly alters the CD4⁺ T cell repertoire // J. Virol. – 2007. – **81**. – P. 7759–7765.
72. Resta-Lenert S., Barrett K.E. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive Escherichia coli (EIEC) // Gut. – 2003. – **52**. – P. 988–997.
73. Reuter G. The Lactobacillus and Bifidobacterium microflora of the human intestine: composition and succession // Curr Issues Intest Microbiol. – 2001. – **2**, № 2. – P. 43–53.
74. Rhee K.-J., Sethupathi P., Driks A. et al. Role of commensal bacteria in development of gut-associated lymphoid tissues and preimmune antibody repertoire // J. Immunol. – 2004. – **172**. – P. 1118–1124.
75. Salminen S.J., Gueimonde M., Isolauri E. Probiotics that modify disease risk // J. Nutr. – 2005. – **135**. – P. 1294–1298.
76. Salomon R.A., Farias R.N. Microcin 25, a novel antimicrobial peptide produced by Escherichia coli // J. Bacteriol. – 1992. – **174**, № 1. – P. 7428–7435.
77. Schmucker D.L., Thoreux K., Owen R.L. Aging impairs intestinal immunity // Mech. Ageing Dev. – 2001. – **122**, № 13. – P. 1397–1411.
78. Schmucker D.L. Intestinal mucosal immunosenescence in rats // Exp. Gerontol. – 2002. – **37**, № 2–3. – P. 197–203.
79. Schmucker D.L., Owen R.L., Outenreath R., Thoreux K. Basis for the age-related decline in intestinal mucosal immunity // Clin. Dev. Immunol. – 2003. – **10**, № 2–4. – P. 167–172.
80. Serra J., Azpiro Z.F., Malagelada J.-R. Intestinal gas dynamics and tolerance in human // Gastroenterology. – 1998. – **115**, № 3. – P. 542–550.
81. Shanahan F. The host-microbe interface within the gut // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2002. – **16**, № 6. – P. 915–931.
82. Smith D.W., Nagler-Anderson C. Preventing intolerance: the induction of nonresponsiveness to dietary and microbial antigens in the intestinal mucosa // J. Immunol. – 2005. – **174**. – P. 3851–3857.
83. Stacy S., Krolick K.A., Infante A.J., Kraig E. Immunological memory and late onset autoimmunity // Mech Ageing Dev. – 2002. – **123**, № 8. – P. 975–985.
84. Sudo N., Sawamura S., Tanaka K. et al. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction // J. Immunol. – 1997. – **159**, № 4. – P. 1739–1745.
85. Talham G.L., Jiang H.-Q., Bos N.A., Cebra J.J. Segmented filamentous bacteria are potent stimuli of a physiologically normal state of the murine gut mucosal immune system // Infection and immunity. – 1999. – **67**, № 4. – P. 1992–2000.
86. Targan S.R., Karp L.C. Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis // Immunol. Rev. – 2005. – **206**. – P. 296–305.
87. Thoreux K., Schmucker D.L. Kefir milk enhances intestinal immunity in young but not old rats // J. Nutr. – 2001. – **131**. – P. 807–812.
88. Tlaskalova-Hogenova H., Tuckova L., Mestecky J. et al. Interaction of mucosal microbiota with the innate immune system // Scand. J. Immunol. – 2005. – **62**. – Suppl. 1. – P. 106–113.
89. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest // Nature. – 2006. – **444**, № 21/28. – P. 1027–1031.
90. Voets A.J., Tulner L.R., Ligthart G.J. Immunosenescence revisited. Does it have any clinical significance? // Drugs Aging. – 1997. – **11**, № 1. – P. 1–6.
91. Williams J.G., Roberts S.E., Ali M.F. et al. Gastroenterology services in the UK. The burden of disease, and the organisation and delivery of services for gastrointestinal and liver disorders: a review of the evidence // Gut. – 2007. – **56**. – P. 1–113.
92. Winkler P., Ghadimi D., Schrezenmeir J., Kraehenbuhl J.-P. Supplement: effects of probiotics and prebiotics: molecular and cellular basis of microflora-host interactions // J. Nutr. – 2007. – **137**. – P. 756S–772S.
93. Woodmansey E.J., McMurdo M.E.T., Macfarlane G.T., Macfarlane S. Comparison of compositions and metabolic activities of fecal microbiotas in young adults and in antibiotic-treated and non-antibiotic-treated elderly subjects // App. and Environ. Microbiol. – 2004. – **70**, № 10. – P. 6113–6122.
94. Woodmansey E.J. Intestinal bacteria and ageing // J. Appl. Microbiol. – 2007. – **102**, № 5. – P. 1178–1186.