
ФГУЗ КБ № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России
НИИ Военной медицины МО РФ
ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова
Минздравсоцразвития России

МИКРОЭКОЛОГИЯ:
фундаментальные и прикладные проблемы

Под редакцией
профессора Н. Н. Плужникова,
профессора Я. А. Накатиса,
профессора О. Г. Хурцилавы

Санкт-Петербург
Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова
2012

УДК 57.083.1:579.222+579.25
М59

М59 **Микроэкология: фундаментальные и прикладные проблемы:** Монография / Под ред. Н. Н. Плужникова, Я. А. Накатиса, О. Г. Хурцилавы. — СПб.: Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2012. — 304 с., ил.
ISBN 978-5-89588-047-0

Главные редакторы: профессор Н. Н. Плужников, профессор Я. А. Накатис, профессор О. Г. Хурцилава.

Заместители главных редакторов: профессор С. В. Чепур, профессор А. Е. Сосюкин.

Коллектив авторов:

Бакулина Лариса Сергеевна — д-р мед. наук, доцент
Гайдар Борис Всеволодович — д-р мед. наук, профессор, академик РАМН
Добрынин Валерий Михайлович — д-р мед. наук, профессор
Накатис Яков Александрович — д-р мед. наук, профессор
Плужников Николай Николаевич — д-р мед. наук, профессор
Разумова Дина Владимировна
Родионов Геннадий Георгиевич — д-р мед. наук
Сосюкин Анатолий Евгеньевич — д-р мед. наук, профессор
Хурцилава Отари Гивиевич — д-р мед. наук, профессор
Чепур Сергей Викторович — д-р мед. наук, профессор
Чубарь Олег Владимирович — д-р мед. наук

Рецензент: академик РАМН д-р мед. наук, профессор Ю. В. Лобзин.

Монография посвящена быстро развивающейся научно-практической дисциплине, находящейся на стыке биологии и медицины, — микроэкологии. На основе систематизированного изложения новейших фундаментальных достижений биологических дисциплин последовательно рассматриваются вопросы биологической целесообразности симбионтных отношений, механизмы колонизационной резистентности, причины и пути формирования микроэкологических нарушений и их связь с физиологическим благополучием организма человека. Обосновывается целевая установка коррекции микроэкологического дисбаланса как комплекса мероприятий, направленных на создание условий для заселения биотопов макроорганизма симбионтными микробиоценозами.

Издание предназначено для научных сотрудников и врачей, чья деятельность непосредственно связана с проблемами диагностики и коррекции дисбиотических состояний. Материалы монографии могут быть полезны студентам высших учебных заведений медико-биологического профиля и слушателям системы последипломного образования.

© Коллектив авторов, 2012
© Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2012

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ.....	5
УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ.....	6
ВВЕДЕНИЕ	8
Глава 1. Совсем немного истории.....	10
Литература	19
Глава 2. Микробиота биотопов организма человека: современные представления о функциях симбионтных микроорганизмов.....	22
Литература	25
Глава 3. Обеспечение колонизационной резистентности симбионтами: формирование барьера на слизистых оболочках, подавление роста нерезидентной микрофлоры, ингибирование адгезии патогенов к эпителиоцитам, перехват и выделение вирусов.....	26
Литература	46
Глава 4. Иммуногенная роль симбионтов: стимуляция иммунной системы, стимуляция местного иммунитета, в том числе выработки иммуноглобулинов	60
Литература	76
Глава 5. Детоксикация и выведение экзогенных и эндогенных токсичных субстанций, разрушение мутагенов, активация пролекарств симбионтными микроорганизмами... ..	85
Литература	93
Глава 6. Участие микрофлоры желудочно-кишечного тракта в обмене веществ и регуляции метаболизма желчных кислот, холестерина, стероидов.....	102
Литература	106
Глава 7. Поддержание симбионтами физико-химических параметров приэпителиальной зоны и содержимого кишечника: регуляция редокс-потенциала, значений рН, реологических характеристик и газового состава.....	110
Литература	114
Глава 8. Участие микробиоты желудочно-кишечного тракта в этиопатогенезе заболеваний	116
Литература	145

Глава 9. Многоликий симбиоз.....	164
Литература.....	174
Глава 10. Этиология и патогенез микрoэкологичеcких нарушений.....	179
10.1. Диета и кишечная микрофлора.....	179
10.2. Антибиотики и кишечная микробиота.....	183
10.3. Стресс и кишечный микробиоценоз.....	187
Литература.....	200
Глава 11. Диагностика и коррекция микрoэкологичеcкого дисбаланса: пора сказать правду.....	215
11.1. Диагностики микрoэкологичеcких нарушений.....	215
11.2. Коррекция микрoэкологичеcких нарушений.....	219
Литература.....	242
Глава 12. Профилактика/терапия SIRS/сепсиса: обоснование подходов.....	261
Литература.....	282

ПРЕДИСЛОВИЕ

Подводя символический итог научного развития за первое десятилетие XXI столетия редакция журнала «Science» подготовила подборку из десяти наиболее значимых научных тенденций, идей и технологических направлений. Первое столетие третьего тысячелетия, по-видимому, будет веком биологических наук: пять пунктов данного перечня научных приоритетов отражают достижения различных направлений биологии, одним из которых является микрoэкология.

Принимая во внимание, что симбиогенез, системы горизонтальных и вертикальных коммуникаций между организмами, иммунной защиты бактерий и эукариот, как отражение взаимодействия противоположностей, представляют собой основополагающие факторы внутренних движущих сил биологической эволюции, трудно переоценить фундаментальную значимость проблем микрoэкологии. Тесная ассоциированность физиологического благополучия и продолжительности жизни людей с состоянием микробиоты биотопов организма чрезвычайно актуализирует прикладную значимость микрoэкологии. Различным аспектам вопросов взаимосвязи макроорганизма и симбионтной микрофлоры посвящено множество экспериментальных и обзорных работ общетеоретической и прикладной направленности. Вместе с тем до последнего времени не было ни одной масштабной публикации обобщающего плана, рассматривающей вопросы диагностики, профилактики и коррекции микрoэкологических нарушений в свете новейших фундаментальных достижений биологии.

Анализ множества публикаций по рассматриваемым вопросам позволил авторам монографии систематизированно изложить феноменологию взаимоотношений макроорганизма и симбионтной микробиоты, поднявшись над частностями, сделать ряд нетривиальных обобщений общебиологического уровня. Авторами сформулированы концептуально значимые представления о предопределенности возникновения биологической формы жизни и о симбиогенезе как о процессах, сопровождающихся увеличением энтропии; о системности микрoэкологических нарушений, об экспрессии вирулентного фенотипа микрофлорой как стратегии биологического самосохранения, о принципах коррекции микрoэкологических нарушений. Прямым следствием достижений биологии последних лет, подвергнутых критическому анализу и систематизации авторами монографии, стало новое видение патогенетических механизмов формирования системной воспалительной реакции и сепсиса, средств и способов фармакологической профилактики и коррекции данных патологических состояний.

Несомненно, книга представляет интерес для широкого круга исследователей, врачей и студентов вузов медико-биологического профиля.

Академик РАМН Ю. В. Лобзин

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АБП – антибактериальные пептиды
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 КП – кишечные палочки
 ЛОГ – липооксигеназа
 ОС – оксистеролы
 ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 РНК – рибонуклеиновая кислота
 ЦОГ – циклооксигеназа

АСС – ацетил-СоА-карбоксилаза
 ADMA – асимметричный диметиларгинин
 AP-1 – activated protein-1
 ASK – антитела к стрептокиназе
 ASLO – антитела к стрептолизину О
 BALT – bronchus-associated lymphoid tissue
 BPI – bacterial/permeability-increasing protein
 CALT – conjunctiva-associated lymphoid tissue
 ChREBP – carbohydrate responsive element binding protein
 CREB – cAMP-responsive element-binding protein
 CRISPR – clustered regularly interspaced short palindromic repeats
 DDAH – диметиларгинин-диметиламиногидролазой
 eNOS – эндотелиальная NO-синтаза
 Fab – fragment antigen binding
 FAD – флавинадениндинуклеотид
 Fc – Fragment crystallizable
 FIAF – fasting-induced adipose factor
 FPR1 – formyl peptide receptor 1
 GALT – gut-associated lymphoid tissue
 HBP – heparin-binding protein
 HIF-1 α – hypoxia-inducible transcription factor-1 α
 HMGB1 – high mobility group box-1 protein
 IHF – integration host factor
 IL – интерлейкин

Ins3PRs – inositol 1,4,5-trisphosphate receptors
 LALT – larynx-associated lymphoid tissue
 LPL – липопротеинлипаза
 Lrp – leucine-responsive protein
 LXR – liver X receptor
 MALT – mucosa-associated lymphoid tissue
 MCP-1 – monocyte chemotactic protein 1
 MIF – macrophage migration inhibitory factor
 Mo-Co – молибдоптерин
 NAADPRs – nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate receptors
 NALT – nose-associated lymphoid tissue
 NLRs – nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors
 NOD – nucleotide-binding oligomerization domain
 PAMPs – pathogen-associated molecular patterns
 Pg – простагландин
 pGPx – глутатионпероксидаза
 PPAR – peroxisome proliferator-activated receptor
 PRRs – pattern-recognition receptors
 PA-1 – *Pseudomonas aeruginosa* agglutinin-1
 RIG-1 – retinoic acid-inducible gene-1
 RLRs – retinoic acid-inducible gene-1-like receptors
 PPTA – preprotachykinin-A
 RyRs – ryanodine receptors
 RXR – retinoid X receptor
 SALT – scin-associated lymphoid tissue
 SC – secretory component
 SIRS – systemic inflammatory response syndrome
 SREBP-1 – sterol responsive element binding protein 1
 SUMO – small ubiquitin-like modifier
 SUS – starch utilization system
 TLR – toll-like receptor
 TNF – tumor necrosis factor
 tPA – плазминоген тканевого типа
 uPA – плазминоген урокиназного типа

ВВЕДЕНИЕ

О дисбиозе — нарушении взаимоотношений между макроорганизмом и консорциумом микроорганизмов, т. е. микробиологическом дисбалансе, всерьез заговорили только во второй половине XX столетия. Если учесть, что данная медико-биологическая проблема существовала испокон веков, то возникают вопросы: почему ранее она не привлекала внимания специалистов и почему в последние десятилетия вопросы микробиологических нарушений стали настолько актуальны?

Дисбиоз — системный дисбаланс, проявляющийся не только качественно-количественными нарушениями микробиологического равновесия во всех биотопах организма, но и изменениями состояния самых разнообразных физиологических систем со стороны макроорганизма. Изменения метаболического статуса организма человека, его гормонального фона и функциональной активности иммунной системы формируют базис для возникновения целого ряда заболеваний. Перечень патологических состояний ассоциированных с дисбиозом оказался весьма обширным. В него входят хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов, сердечно-сосудистые, онкологические, аутоиммунные, психиатрические заболевания и даже ныне модный синдром хронической усталости. Дисбиоз всегда формируется на фоне тяжелой термической травмы, серьезных травматических повреждений, обширных хирургических вмешательств и химиолучевой терапии онкологических больных. Для военных медиков актуально то, что микробиологические нарушения всегда сопутствуют боевой хирургической и терапевтической травме. Трудными отечественных и зарубежных гастроэнтерологов установлена предопределенность развития дисбиоза при любой патологии желудка, печени, поджелудочной железы и кишечника. Стала очевидной диалектическая взаимосвязь микробиологических нарушений и соматической патологии, формирующей своеобразный порочный круг. При этом в качестве стартового начала «бега по кругу» могут выступать как соматическое заболевание, так и нарушения взаимоотношений на уровне макроорганизма — микробное сообщество. Наконец, стало общепризнанным фактом и то, что любые хронические стрессовые состояния, в том числе и хронический психоэмоциональный стресс, формируют микробиологический дисбаланс. В середине XX столетия появился новый, ранее не встречавшийся и долгое время остававшийся недооцененным, мощный фактор, провоцирующий возникновение дисбиотических состояний и модулирующий (усугубляющий) уже имеющиеся микробиологические нарушения — широкое применение ан-

тибактериальных средств. Сульфаниламидные препараты и антибиотики, не только назначавшиеся в клинических условиях, но и применявшиеся в порядке самолечения в быту, резко актуализировали проблему. Именно в это время наблюдается изменение динамики морбидных показателей по некоторым нозологическим формам.

Проблема дисбиоза, в силу глобального характера причин формирующих микробиологические нарушения, не имеет политических, географических, этнических, социальных и возрастных границ. Всеобъемлющий характер, тяжесть медико-социальных последствий дисбиотических состояний возводят данную проблему в перечень вопросов национальной безопасности государства. Это должно насторожить и привлечь внимание не только организаторов здравоохранения и различных специалистов медико-биологического профиля, но и представителей политического руководства, общественности. Об актуальности проблематики микробиологического дисбаланса на популяционном уровне свидетельствуют статистические данные — дисбиотическое состояние диагностируется у 75–95% населения. Это же наглядно демонстрирует динамика сердечно-сосудистых, онкологических и связанных с хроническими вирусными инфекциями заболеваний в течение XX столетия. В качестве примера: если в начале прошлого столетия от онкологических заболеваний умирал каждый тридцатый человек, то в конце века — каждый пятый-шестой житель любой части света. Ассоциированными с дисбиозом, по всей видимости, оказались хронический алкоголизм и наркомания.

Постепенно пришло понимание и того, что коррекция любой патологии на фоне дисбиотического состояния (первичного либо вторичного по отношению к основному заболеванию) часто обречена на неудачу. Поэтому устранение дисбиотических нарушений представляет собой если не направление терапии основного заболевания, то обязательное условие обеспечения эффективности лечения. Кроме того, клиническая практика показала, что устранение микробиологических нарушений задача весьма и весьма непростая, требующая длительных усилий. Таким образом, вопросы, связанные с профилактикой и коррекцией микробиологических нарушений, стали одной из актуальнейших медико-биологических проблем.

Так что же такое дисбиоз? Какова роль симбионтной микрофлоры в отправлении физиологических функций макроорганизма? Каковы причины возникновения и механизмы формирования микробиологических нарушений? Почему дисбиотические состояния оказались ассоциированными со столь широким спектром заболеваний? Как эффективно купировать дисбиоз? На эти и другие вопросы авторы постараются дать ответы в данной работе обзорно-аналитического характера с включением собственных экспериментальных данных и клинических наблюдений.

ГЛАВА 1. СОВСЕМ НЕМНОГО ИСТОРИИ

Безусловно, одним из интенсивно развивающихся направлений медико-биологических исследований в настоящее время является проблематика дисбиотических состояний и микроэкологии в целом. Даже в бытовых «разговорах на кухне» все то, что связано с микроэкологическими нарушениями, наверное, обсуждается ненамного реже «вечно актуальных» тем погоды и климата. Тем не менее, к нашему удивлению, историческая ретроспектива проблемы дисбиоза оказалась не столь уж богатой и красочной. Такое положение вещей в научном направлении складывается тогда, когда еще не закончился этап становления, накопления фундаментальных научных данных и не сформулирована общая теория, нет эффективных решений насущных прикладных проблем. В очередной раз приходится убедиться в правоте великого физика Густава Кирхгофа: нет ничего практичнее хорошей теории.

Началом истории (началом эмпирического периода) становления представлений о симбионтной микрофлоре, о значении симбионтных микроорганизмов для поддержания здоровья, нашедшим отражение в сохранившихся документах, можно считать мысли, изложенные в Ветхом Завете. В персидской версии Ветхого Завета (Genesis 18:8) записано, что «Авраам своим долголетием обязан употреблению кислого молока». А в 76 году до н. э. римский историк Плиний в своих записях оставил рекомендацию о том, что при лечении гастроэнтеритов следует назначать кисломолочные продукты [1]. Естественно, что в древнем мире не было информации о микрофлоре и ее способности влиять на состояние здоровья людей. А высказанное в Ветхом Завете объяснение и рекомендация римского историка проистекают их многовекового опыта использования разнообразных молочных продуктов и наблюдательности людей.

В качестве начала научного периода развития представлений о симбионтной микрофлоре и микробиологии вообще можно рассматривать 1676 год. В этом году голландский натуралист-самоучка Антони Ван Левенгук (Antoni van Leeuwenhoek) в очередном послании в Лондонское Королевское научное общество сообщил об открытии микроскопических одноклеточных организмов («анималикулей»). Вот выдержка из этого сообщения: *«24 апреля 1676 года я посмотрел на... воду под микроскопом и с большим удивлением увидел в ней огромное количество мельчайших живых существ. Некоторые из них в длину были раза в 3–4 больше, чем в ширину, хотя они и не были толще волосков, покрывающих тело вши... Другие имели правильную овальную форму. Был там еще и третий тип организмов – наиболее многочисленный – мельчайшие существа с хвостиками»* [цит. по 2]. О существовании организмов столь малого размера в ту пору никому ничего не было известно. Ученые мужи Королевского научного общества в изумлении качали головами в париках, изучая отчет нидерландского натуралиста. Скептицизм оказался настолько велик, что, несмотря на репутацию Левенгука как заслуживающего доверия исследователя, в Делфт из Лондона отправилась группа ученых во главе с Неемией Грю (Nehemiah Grew – исследователь микроскопического строения растений). Подлинность и достоверность исследований получили подтверждение. Открытие Левенгука стало настоящей сенсацией, и в 1680 году он был избран действительным и равноправным членом Лондонского Королевского научного общества. Антони Ван Левенгук, помимо открытия микроорганизмов, первым выдвинул гипотезу о совместном существовании различных видов бактерий в желудочно-кишечном тракте человека.

В 1850 году Луи Пастер (Louis Pasteur – один из основоположников микробиологии и иммунологии [3]) положил конец дискуссии о спонтанном самозарождении жизни, экспериментально доказав невозможность данного явления, и сформулировал концепцию о функциональной роли бактерий в процессе пищеварения. А в конце XIX столетия, выступая на заседании Парижской академии медицинских наук, предположил, что между болезнями и различными микроорганизмами, обитающими в организме человека, существует тесная связь.

В 1881 году Роберт Кох (Heinrich Hermann Robert Koch – выдающийся немецкий микробиолог, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 1905 г.) публикует работу [4], в которой описывает методы выращивания микроорганизмов на твердых питательных средах. Эти методики имели большое значение для идентификации и изучения чистых бактериальных культур (в том числе и выделенных из желудочно-кишечного тракта), что необходимо для разграничения болезнетворных и полезных микроорганизмов. Вскоре после этого между Р. Кохом и Л. Пастером разгорелась острая дискуссия, перешедшая в открытую вражду. Но именно трудами этих исследователей был заложен научный фундамент становления и развития микроэкологии.

В созвездии имен ученых, заложивших основы современного естествознания, уже второе столетие достойное место занимает имя И. И. Мечникова (Мечников Илья Ильич – один из основоположников эволюционной эмбриологии, создатель сравнительной патологии воспаления, фагоцитарной теории иммунитета, основоположник научной геронтологии, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 1908 г.). С этим именем неразрывно связано учение о симбиозе микробной флоры кишечника и организма человека. В работе «Этюды оптимизма» [5] И. И. Мечников настойчиво подчеркивал, что многочисленные ассоциации микробов, населяющих кишечник человека, в значительной мере определяют его духовное и физическое здоровье, а кожа и слизистые оболочки человека покрыты в виде перчатки биопленкой, состоящей из сотен видов микроорганизмов. Он также сформулировал гипотезу о том, что большая продолжительность жизни некоторых народов (болгары, турки, армяне) связана с особенностями их диеты. Известно, что представители этих наций за сутки потребляют значительные количества сброженного молока. Концептуально свой взгляд на взаимоотношения между организмом человека и его микрофлорой И. И. Мечников изложил в монографии «Этюды о природе человека» [6]. Вот некоторые выдержки из этой работы, позволяющие оценить уровень представлений более чем столетней давности:

► *«Усилить сопротивление благородных клеток и превратить данную кишечную флору человека в культивируемую – таковы достижимые средства для того, чтобы старость стала более физиологичной, чем теперь, и, вероятно, также для продления жизни человеческой».*

► *«Присутствие большого количества молочных микробов неизбежно должно мешать размножению гнилостных микробов, что одно уже очень полезно для организма».*

В своих публикациях после 1905 года И. И. Мечников часто в положительных тонах упоминал микрофлору, выделенную из болгарского кислого молока. Например: «Среди молочных бактерий лучше других «болгарская палочка» и стрептобациллы». Микрофлору болгарского кисломолочного национального напитка йогурт (кисело млиако) впервые изучил болгарский студент-медик Стамен Григоров на кафедре профессора Массол Медицинского университета в Женеве. Профессор Массол не только предоставил свою лабораторию в рас-

поражение студента, но и ввел его в круг ведущих европейских специалистов-микробиологов, обратившись с письмом к И. И. Мечникову. Вот текст этого письма:

«My dear friend,

My assistant S. Grigorov, a Slav from Bulgari, surprised me with his extreme tenacity in his scientific research. He is a rare person and I think he could be very useful for you indeed. After numerous and consistent experiments in my laboratory he succeeded in finding and isolating the fermenting agent in Bulgarian kisselo mliako. The ferment/starter of that had come from Bulgaria. You work driven by the ambition to find means to prolong humans life. Further to your remarkable phagocytes please, think now about the Bulgarian kisselo mliako and about this rodshaped bacillus found by Grigorov which I have also seen under the microscope. It probably will be of use for you».

Мечников проявил самый живой интерес к работе С. Григорова, предоставив ему возможность выступить с докладом в Институте Пастера и опубликовать результаты работы в престижном научном журнале «Revue medical de la Suisse Romande» в № 10 за 1905 год [9].

В 1908 году И. И. Мечников опубликовал статью «Продление жизни», в которой описал кислое молоко как источник крепкого здоровья и долголетия и высказал мнение, что преждевременная старость является следствием постоянного отравления вредными веществами, выделяемыми некоторыми микробами толстой кишки [8].

Теории, концепции и гипотезы, сформулированные И. И. Мечниковым, и более века спустя остаются руководством к действию, а не просто историческими вехами на пути развития естествознания. Прямым следствием его работ об антагонистических свойствах молочнокислых бактерий стали учение об антибиотиках и концепция о роли микробного антагонизма в развитии микробных биоценозов. Творческая мощь И. И. Мечникова, поражающая современников, удивляющая специалистов и более столетия спустя, по-видимому, обусловлена его трудолюбием, энциклопедической эрудицией, огромной интуицией, системностью подхода к решению научных проблем и способностью к высокой степени абстрагирования при осмыслении конкретных феноменов, позволявшей по отдельной части восстанавливать сущность целого.

Но при всем этом некоторые практические рекомендации И. И. Мечникова отличались крайностью суждений. Высоко ценя Мечникова как личность и ученого, Иван Петрович Павлов (авторитетнейший ученый России, физиолог, создатель науки о высшей нервной деятельности и представлений о процессах регуляции пищеварения, лауреат Нобелевской премии по медицине и физиологии 1904 г.) резко не принимал некоторые из его рекомендаций и подвергал их жесткой аргументированной критике. В качестве иллюстрации далее следует выдержка из лекции И. П. Павлова № 27 по физиологии пищеварения [9]: «... Но, и помимо действия пищеварительных соков, разложение пищи происходит еще при помощи различных микроорганизмов. Вам, конечно, известно, что существует мир микроскопических существ, которые, находясь в определенных средах, оказывают чрезвычайно большое влияние на эти среды, разлагают их, причем некоторыми частями разлагаемого материала они пользуются как пищей. Эти микроорганизмы, значит, тоже являются агентами разложения. Одной из самых обычных форм разложения является гниение. Имеются и другие формы разложения, как, например, брожение, которое тоже происходит при помощи микроорганизмов. Такие разложения происхо-

дят и в пищеварительном канале. Они начинаются уже отчасти в тонких кишках, но главным образом происходят в толстых кишках. Между продуктами разложения пищи есть много веществ, получающихся не за счет химических разложений, а за счет деятельности микроорганизмов, — продукты гниения. За последнее время, благодаря Мечникову, выдвинулся вопрос об этих гниениях. Мечников стал на крайне скользкую точку зрения, что это есть недостаток организма, ошибка природы. По его мнению, организм выиграл бы, если бы этого не было. Он считает, что здесь природа сделала промах и что его необходимо даже исправить, удалив всю толстую кишку, как место, где совершаются процессы разложения остатков пищи микробами. Я думаю, что здесь утрировка, преувеличение. Теперь, при наших еще скудных знаниях, нельзя так резко без долгого разговора “приготовить” толстую кишку к уничтожению. Мечников в гниении, в этой деятельности микроорганизмов, видит главным образом причину недолговечности современного человека. Он предлагает есть простоквашу, в которой находятся бактерии, враждебные гнилостным. Микробы простокваши если не уничтожают гнилостных бактерий, то во всяком случае сильно стесняют их деятельность. Как же к этому относиться? Правда, бывают патологические проявления, связанные с присутствием в кишке бактерий, но из этого вовсе не следует, что кишечные микроорганизмы совершенно не нужны. Следовательно, встает вопрос — как о них думать, как их рассматривать? Я говорю, что если посмотреть на дело спокойно, то надо сказать, что это положение о вреде и ненужности микроорганизмов, вернее всего, ошибочно. После приведенного уже теоретического спора, конечно, перешли к опытам. Делали так: животным брали прямо из утробы матери, в последний период их маточной жизни, помещали их в стерилизованное пространство, кормили стерилизованной пищей, чтобы к ним не попала ни одна бактерия. Ведь в матке нет бактерий, они попадают к животному только по выходе наружу. Оказалось, что некоторые животные могут жить и без бактерий, на других же животных доказано, что им бактерии необходимы, потому что при их отсутствии пищеварение не доходит у этих животных до конца. К сожалению, эти опыты были не очень продолжительны, — ведь годами нельзя продерживать животное без бактерий, держать их в изолированном состоянии удавалось только дни, и потому пока не было возможности получить бесспорные результаты. Мое заключение таково, что работа бактерий в организме есть вполне законная работа, акт, способствующий пищеварению. Что это так, говорит еще вот какой совершенно точный факт. Вы знаете, что кишки делятся на тонкие и толстые. Между ними находится баугиниева заслонка. Мы можем убедиться в том, что до этой заслонки, выше нее бактериальная деятельность ничтожна. Если вы возьмете пищу из тонких кишок, то будете изумлены, почему она не гниет, находясь во влажном состоянии при теплой температуре; между тем в толстых кишках, на расстоянии какого-нибудь вершка от заслонки встречаются уже гнилостные массы. Вы видите, какое здесь точное разграничение — до этого места можно, а дальше нельзя. Дело здесь вовсе не в том, что организм не может сладить с микробами; нет, когда нужно — он сладит. Очевидно, что бактерии в этой части кишок, в толстой кишке, нужны для некоторых целей».

В нашей стране зерна научных идей И. И. Мечникова упали на благоприятную почву, поскольку в России кисломолочные продукты домашнего приготовления всегда были популярны. И, наверное, не случайно первое научное исследование лечебных свойств болгарской палочки и кислого молока было выполнено в нашей стране [10].

Одна из работ И. И. Мечникова была посвящена вопросу кишечных расстройств у детей, ставшему особенно актуальным после Первой мировой войны, и эффективности кисломолочных продуктов при кишечных инфекциях.

Эта публикация произвела сильное впечатление на Исаака Карасо и побудила его организовать промышленное производство йогурта. Выпуск йогурта был начат в маленькой лаборатории в 1919 году, уже после смерти И. И. Мечникова, с использованием закваски, которую И. Карасо приобрел в Институте Пастера в Париже. Свой товар Карасо продавал в аптеках, и отпускался он по рекомендациям врачей. Компания и выпускаемый ей продукт получили название Danone в честь сына Карасо. Это уменьшительно-ласкательная форма полного имени Даниэль — Danon на каталонском означает «маленький Даниэль». А буква «е» добавлена для того, чтобы обойти запрет властей Испании на использование имен в названиях продуктов. Прибыль компании Danone в 2008 году составила 15 млрд евро.

И еще о долголетию. Идея И. И. Мечникова об использовании штамма вида *Lactobacillus bulgaricus* (болгарской палочки) для продления жизни людей путем замены «диких и вредных бактерий в кишечнике» на «полезную болгарскую палочку» не получила научного подтверждения. Еще в 20–30-е годы прошлого века было доказано, что болгарская палочка (в отличие от *Lactobacillus acidophilus*) не способна выжить в желудочно-кишечном тракте человека [11–13]. Однако сын основателя компании Даниэль Карасо — почетный председатель группы Danone с 1974 года и поклонник продукции фирмы с юных лет, умер 17 мая 2009 года во Франции в возрасте 103 лет. Что ни говори — впечатляет!

Идеи И. И. Мечникова нашли отклик и в Японии, где в 20–30-е годы были широко распространены кишечные инфекции. Вдохновленный работами профессора Мечникова доктор Минору Широ (Minoru Shirota, 1899–1982), изолировав три сотни бактерий, выделил молочнокислую палочку *Lactobacillus casei shirota*. Используя данный штамм, М. Широ с 1935 года стал производить кисломолочный напиток Yakult. С 1955 года по настоящее время этот напиток производится компанией Yakult Honsha.

В США история кисломолочных продуктов еще короче: в 1986 году выходцы из России организовали производство кефира Lifeway. Но оказалось, что североамериканцам чужда идея кисломолочных напитков: рекламируя кефир как вкусный и полезный продукт, производители смогли достичь приемлемого уровня продаж только спустя десять лет.

Значительный вклад в развитие микробиологии и экологии человека внес немецкий ученый Альфред Ниссле (Alfred Nissle, 1874–1965), который с 1912 года занимался изучением антагонистического взаимодействия бактерий. Будучи армейским врачом, в 1917 году он выделил из фекальных масс солдата, единственного не заболевшего во время вспышки шигеллеза, непатогенный штамм *E. coli*, получивший название штамм Nissle 1917, серотип O6:K5:H1 [14]. А. Ниссле удалось установить, что колибактерии могут подавлять вегетирование не только чужеродных патогенных видов бактерий, но и патогенных штаммов своего же вида. Им же в 1916 году впервые был введен термин «дисбактериоз» для обозначения состояния сниженной антагонистической функции кишечной микрофлоры [15].

Весомый вклад в развитие учения о симбионтной микрофлоре внесли немецкие ученые А. Беккер, Х. Кольб, Х.-П. Руш и Х. С. Ланштайн. В 20–40-е годы прошлого столетия они сформулировали концепцию о том, что в организме человека существует особая иммунная система, ассоциированная со слизистыми оболочками, а слизистые оболочки различных анатомических образований организма представляют собой части более крупной единой системы, которую

предложили называть «единый слизистый орган». Эти предположения получили достаточное экспериментальное подтверждение в последующем, и сегодня уже хорошо известна аббревиатура MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) и сокращенные обозначения компонентов этой системы: SALT (skin-associated lymphoid tissue), GALT (gut-associated lymphoid tissue), BALT (bronchus-associated lymphoid tissue), NALT (nose-associated lymphoid tissue), LALT (larynx-associated lymphoid tissue), CALT (conjunctiva-associated lymphoid tissue). Ханс-Петер Руш считал, что симбиоз между одноклеточными и многоклеточными организмами представляет собой универсальное явление в живой природе и утрата симбионтных отношений не может пройти бесследно, поскольку жизнедеятельность многих симбионтных бактерий имеет физиологический характер [по 16].

Роль симбионтной микрофлоры кишечника в обеспечении устойчивости к кишечным инфекциям экспериментально установлена еще в 50-е годы XX столетия. Было показано, что на фоне дисбиотического состояния организм животных становится более восприимчивым к таким инфекционным агентам, как *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*. В качестве примера: на фоне дисбиоза устойчивость морских свинок к *Salmonella enteritidis* снижается на девять порядков [17–20].

Большое внимание вопросу нарушений микроэкологии в 40–50-е годы прошлого века уделял наш соотечественник, известный микробиолог Л. Г. Перетц [21]. Он, по сути, сформулировал современные представления о дисбактериозе кишечника. Данное состояние Л. Г. Перетц рассматривал как изменение состава и количественных соотношений микрофлоры, в норме заселяющей желудочно-кишечный тракт (уменьшение общего количества, изменение соотношений и ферментативных, биохимических свойств нормальных обитателей макроорганизма), сопровождающееся ослаблением ее антагонистической активности и, как следствие, увеличением представленности в составе кишечного микробиоценоза других микроорганизмов (появление или увеличения присутствия потенциально патогенных микроорганизмов).

Более сорока лет в научных и научно-популярных публикациях широко употребляется термин «пробиотик». Несмотря на относительно короткую историю, при поиске ответа на вопрос о происхождении данного слова возникают определенные трудности. Некоторые авторы [22] полагают, что впервые данный термин был использован W. Kollath для обозначения органических и неорганических пищевых добавок, необходимых для устранения нарушений пищеварения у пациентов, употреблявших слишком много рафинированных продуктов питания [23]. Годом позже идея использования пробиотиков (в том числе ферментированных продуктов), как противоположности антибиотиков, была подхвачена F. Vergin, который первым предположил, что антибиотики могут нарушить баланс между микробами и макроорганизмом, и считал возможным восстановление равновесия именно с помощью пробиотиков [24].

Другие авторы [25] считают, что термин «пробиотик» был впервые введен в употребление D. M. Lilly и R. H. Stillwel [26] в 1965 году для обозначения «субстанций, секретлируемых микроорганизмом, которые стимулируют рост других».

В 1971 году G. Sperti [27] тем же словом обозначил различные тканевые экстракты, способные оказывать стимулирующее воздействие на микроорганизмы. А в 1974 году R. Parker [28] использовал термин «пробиотик» как антоним слова «антибиотик» для обозначения микробных препаратов («микроорганизмов и

их субстанций, которые требуются для поддержания баланса кишечной микрофлоры»), обладающих способностью благотворно влиять на микробную экологию кишечника. В 1989 году К. Fuller отнес к пробиотикам любые пищевые добавки, содержащие живые микроорганизмы, оказывающие при введении в организм хозяина благотворный эффект за счет коррекции баланса кишечной микрофлоры [29]. В 1992 году R. Havenaar вместе с соавторами расширил понятие «пробиотик»: «живая моно- или мультикультура микроорганизмов, которая при назначении животным или человеку, благоприятно влияет на организм хозяина посредством улучшения свойств индигенной микрофлоры» [30].

В настоящее время в качестве официального и достаточно распространенного понимания термина «пробиотик» можно считать определение данное ВОЗ [31]: «Живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватном количестве, обеспечивают улучшение состояния здоровья хозяина». Важное отличие данного определения от всех вышеперечисленных заключается в том, что использование пробиотиков никак не ограничено только пероральным применением [32]. Это важно, поскольку интравагинальное назначение пробиотиков практикуется уже четверть века и не исключены иные способы их применения [33]. В частности, в 2006 году предложен способ профилактики назофарингеального носительства патогенной микрофлоры посредством интраназального введения пробиотика Витафлор [34].

Относительно этимологии слова «пробиотик» единого мнения тоже нет. Часто утверждается [35, 36], что это слово возникло при слиянии греческих слов «pro» и «biotos», что принято переводить как «за жизнь» (антоним «антибиотик»). Но дело в том, что приставку «pro» с греческого можно перевести только как «вперед» или «прежде». По-видимому, слово «пробиотик» — этимологический гибрид латинского «pro» и греческого «biotos» [22].

Вся трехтысячелетняя история естествознания — это история методов познания объективной действительности. Современное естествознание обладает как никогда обширным арсеналом методов исследования, среди которых эксперимент — наиболее эффективное средство. Эксперимент представляет собой не что иное как вопрос, обращенный к Природе, на языке, ей понятном, для получения ответа в рамках семантики результатов эксперимента. Но для того чтобы задать такой вопрос и получить на него ответ, необходимы соответствующие технические средства, инструментальная база эксперимента. Трудно себе представить достижения астрономии без оптических, радио- и гамма-телескопов. Физика элементарных частиц едва ли бы проникла в глубины микромира без ускорителей элементарных частиц, детекторов и вычислительной техники для обработки получаемой информации. Успехи химических наук также обеспечены инструментами идентификации структуры химических соединений, которыми располагают в настоящее время химики-исследователи.

Микробиология, в частности микрoэкология, как наука обязана своим появлением и развитием изобретению микроскопа и разработке методик культивирования микроорганизмов. Изучение сложнейших микробиоценозов до недавнего времени осуществлялось посредством традиционной техники культивирования, подсчета живых колоний и биохимической идентификации микроорганизмов [37, 38]. Однако каждый экспериментальный подход имеет границы применимости. Оказалось, что большинство микроорганизмов различных микрoэко систем не поддается выявлению посредством стандартной техники культивирования (табл. 1.1) [39–41].

Таблица 1.1

Достоинства и недостатки классической техники культивирования микроорганизмов при изучении микробиоценозов [42]

Достоинства	Недостатки
<p>Относительная дешевизна. Широкая доступность. Количественная оценка бактериальных популяций. Пригодность для изучения сложных биоценозов (в руках квалифицированного микробиолога). Позволяет изучать физиологию микроорганизмов. Позволяет изучать биохимию микроорганизмов.</p>	<p>Большие затраты времени и труда. Необходимость специального оборудования для идентификации строгих анаэробов. Немедленное начало работы после забора пробы. Применима только для культивируемых микроорганизмов. Выбор среды культивирования в значительной степени определяет результат. Изолированная бактериальная культура требует идентификации с использованием других методик.</p>

Ясное понимание того, что детальное изучение микробиоценозов биотопов человека методами классической микробиологии в принципе невозможно, послужило мощным стимулом поиска альтернативных путей типирования микроорганизмов. Среди предложенных подходов наиболее многообещающим, а потому и привлекательным, можно считать технику молекулярной идентификации микроорганизмов, произведшей, по сути дела, революцию в микрoэкологии [42, 43]. Сформировалась новая научно-практическая дисциплина, получившая наименование метагеномика. Иногда метагеномику называют наукой о биологическом разнообразии [42]. Это раздел молекулярной генетики, предметом которой является определение структуры отдельных генов и геномов микроорганизмов, полученных из некультивируемых образцов. В настоящее время рассматриваются возможности реализации глобального проекта «Человеческий микробиом (human microbiome)». Будут ли решены вопросы финансирования в условиях глобального финансового кризиса и отсутствия единого понимания целей данного проекта — покажет время.

Наиболее широкое применение в настоящее время находит риботипирование — метод снятия «отпечатков пальцев» отдельных фрагментов геномной ДНК микроорганизмов, содержащих все или часть генов, кодирующих 5S, 16S и 23S рибосомальные РНК (rRNA). На практике наиболее часто определяется структура 16S rRNA [44]. Само появление и последующее распространение риботипирования обусловлены тем, что гены, кодирующие рибосомальные РНК, помимо строго консервативных и идентичных у всех микроорганизмов регионов, имеют участки варибельности, которые специфичны для особых групп и видов [40, 45, 46]. Внутри этих участков варибельности локализованы маленькие фрагменты гиперварибельности, которые уникальны для каждого штамма одного и того же вида микроорганизмов [45]. Все перечисленное наряду с высокой производительностью метода позволяет идентифицировать микроорганизмы в сложных биоконсорциумах.

Однако мы сейчас не говорили бы о риботипировании, если бы не была предложена методика полимеразной цепной реакции (ПЦР). Впервые данная методика была описана еще в 1971 году [47]. Но публикация осталась незамеченной, и внедрение методики ПЦР в 1983 году обычно связывают с именем

К. Mullis [48]. И именно это послужило основанием для присуждения К. Mullis Нобелевской премии по биологии и медицине в 1993 году. Методика ПЦР, при использовании термостабильной ДНК-полимеразы и соответствующих праймеров, позволяет быстро получить миллионы и даже миллиарды копий с единственного образца, что вполне достаточно для последующей идентификации структуры rRNA-гена. Имеется множество модификаций риботипирования. Однако при всей привлекательности и этот метод имеет границы применимости.

В частности, некоторые роды бактерий (например, *Bifidobacterium*) имеют строго консервативные rRNA-гены, что не позволяет идентифицировать штаммы бифидобактерий [47]. Поэтому в данном случае предложено использовать вариабельность внутреннего транскрибируемого участка ДНК, локализованного между генами 16S rRNA и 23S rRNA – метод ITS-анализа.

Таблица 1.2

Достоинства и недостатки техники молекулярной идентификации микроорганизмов при решении микробиологических задач [42]

Достоинства	Недостатки
Высокая производительность. Пробы биоматериала можно замораживать и хранить для последующего исследования. Однотипность идентификации аэробов и анаэробов. Пробы биоматериалов, образцы ДНК легко транспортируются в другие лаборатории. Возможность идентификации некультивируемых микроорганизмов. Идентификация микроорганизма по одной молекуле ДНК.	Нет стандартных методик экстракции ДНК. Возможно искажение результатов при работе со сложными биоконсорциумами. Высокая стоимость. Выбор применяемых праймеров может повлиять на результат идентификации. Большинство методов не дает количественной оценки. Непригодность для моделирования (создания) микробиосистем.

Недостатки техники молекулярной идентификации микроорганизмов перечислены в табл. 1.2. Перечень недостатков готовился десять лет назад, и теперь можно сказать, что все они преодолимы, и даже в основном уже преодолены. Предложены методики – флуоресцентная гибридизация *in situ* [48–51] и количественная ПЦР в реальном времени [52, 53] для количественного определения микроорганизмов в биопробе, ранее определявшихся посредством риботипирования, т. е. если на них имеются данные в метагеномной базе данных (в библиотеке). Высокая стоимость молекулярной идентификации микроорганизмов тоже перестала быть проблемой – за последние десять лет стоимость анализа уменьшилась на два порядка.

Все это вселяет оптимизм и позволяет надеяться на то, что впереди нас ждет захватывающе интересный период развития фундаментальной и прикладной составляющих микробиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bottazzi V. Food and feed production with microorganisms // Biotechnology. – 1983. – Vol. 5. – P. 315–363.
2. Такжин Н. В. Левенгук, его жизнь и деятельность. (По его письмам). – Л.: Изд. Воен.-мор. мед. академии, 1946. – 28 с.
3. Шлегель Г. Г. История микробиологии: Пер. с нем. – М.: Изд-во УРСС, 2002. – 304 с.
4. Koch R. Zur Untersuchungen von pathogenen Organismen // Mittheil. A. d. Kaiserl. Gesundheitsamte. – 1881. – Bd. 1. – S. 1–48.
5. Мечников И. И. Этюды оптимизма. – М., 1907. – 284 с.
6. Мечников И. И. Этюды о природе человека. – М., 1903. – 218 с.
7. Grigoroff S. Etude sur une lait fermente comestible. Le «Kisselo mleko» de Bulgarie // Revue Medicale de la Suisse Romande. – 1905. – Vol. 25. – P. 714–720.
8. Metchnikoff E. The prolongation of life. – N. Y.: GP Putnam's Sons, 1907.
9. Павлов И. П. Лекции по физиологии. Физиология пищеварения. – М.: Изд-во АМН СССР, 1952. – С. 148–153.
10. Макаров Г. А. О дієтичеськомъ значеніи «кислаго молока» проф. Мечникова. Клиническія наблюденія изъ СПб. Морского Госпиталя. – СПб.: Изд-во К. Л. Риккера, 1907.
11. Rettger L. F., Cheplin H. A. A treatise on the transformation of the intestinal flora with special reference to the implantation of bacillus acidophilus. – London: Yale University Press, 1921. – 135 p.
12. Kopeloff N. Lactobacillus acidophilus. – Baltimore: Williams and Wilkins, 1926.
13. Rettger L. F., Levy M. N., Weinstein L., Weiss J. E. Lactobacillus acidophilus and its therapeutic application. – London: Yale University Press, 1935.
14. Nissle A. Die antagonistische Behandlung chronischer Darmstörungen mit Colibakterien // Med. Klin. – 1918. – Vol. 2. – P. 29–30.
15. Nissle A. Über die Grundlagen einer neuen ersächlichen Bekämpfung der pathologischen Darmflora // Deutsche Med. Wochenschr. – 1916. – Vol. 42. – P. 1181–1184.
16. Зайцева Н. Е., Сана И. Ю. Основы применения микробиологической терапии в клинической практике // Клин. иммунол. алергол. инфектол. – 2007. – № 3. – С. 49–52.
17. Bohnhoff N., Drake B. L., Muller C. P. Effect of streptomycin on susceptibility of intestinal tract to experimental Salmonella infection // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1954. – Vol. 86 (1). – P. 132–137.
18. Freter R. The fatal enteric cholera infection in the guinea pig achieved by inhibition of normal enteric flora // J. Infect. Dis. – 1955. – Vol. 97 (1). – P. 57–65.
19. Freter R. Experimental enteric Shigella and Vibrio infections in mice and guinea pigs // J. Exp. Med. – 1956. – Vol. 104 (3). – P. 411–418.
20. Collins F. M., Carter P. B. Growth of salmonellae in orally infected germfree mice // Infect. Immun. – 1978. – Vol. 21 (1). – P. 41–47.
21. Перетиц Л. Г. Значение нормальной микрофлоры для организма человека. – М.: Медгиз, 1955. – 436 с.
22. Hamilton-Miller J. M. T., Gibson G. R., Bruck W. Some insights into the derivation and early uses of the word «probiotic» // Brit. J. Nutr. – 2003. – Vol. 90 (4). – P. 845.
23. Kollath W. Ernährung und Zahnsystem // Dtsch. Zahnärztl. Zeitschr. – 1953. – Bd. 8 (11). – 7–16.
24. Vergin F. Anti- und Probiotica // Hippokrates. – 1954. – Vol. 25 (4). – P. 116–119.
25. Schrezenmeir J., de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics – approaching a definition // Am. J. Clin. Nutr. – 2001. – Vol. 73 (suppl.). – P. 361–364.
26. Lilly D. M., Stillwell R. H. Probiotics. Growth promoting factors produced by microorganisms // Science. – 1965. – Vol. 147 (3659). – P. 747–748.
27. Sperti G. S. Probiotics. – West Point, CT: Avi Publishing Co, 1971. – 120 p.

28. *Parker R. B.* Probiotics, the other half of the antibiotic story // *Anim. Nutr. Health.* – 1974. – Vol. 29. – P. 4–8.
29. *Fuller R.* Probiotics in man and animals // *J. Appl. Bacteriol.* – 1989. – Vol. 66 (5). – P. 65–378.
30. *Hovendar R., Huis in't Veld J. H. J.* Probiotics: general view // *The Lactic Acid Bacteria* / Eds. Wood B. J. B. *The Lactic Bacteria in Health and Disease.* – N.Y.: Chapman and Hall, 1992. – P. 209–224.
31. FAO/WHO 2001. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk and live Lactic bacteria. FAO/WHO Expert consultation report. (http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf).
32. *Reid G.* Safe and efficacious probiotics: what are they? // *Trends Microbiol.* – 2006. – Vol. 14 (8). – P. 348–382.
33. *Reid G., Bruce A. W.* Probiotics to prevent urinary tract infections: the rationale and evidence // *World J. Urol.* – 2006. – Vol. 24 (1). – P. 28–32.
34. *Лобзин Ю. В., Добрица В. П., Цыган В. Н. и др.* Способ профилактики назофарингеального носительства патогенной микрофлоры. Патент РФ 2339389, 13.02.2006.
35. *Alvarez-Olmos M. I., Oberhelman R. A.* Probiotic agents and infectious diseases: a modern perspective on a traditional therapy // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 32 (11). – P. 1567–1576.
36. *Teitelbaum J. E., Walker W. A.* Nutritional impact of pre- and probiotics as protective gastrointestinal organisms // *Annu. Rev. Nutr.* – 2002. – Vol. 22. – P. 107–138.
37. *Finegold S. M., Sutter V. L., Mathisen G. E.* Normal indigenous intestinal flora // *Hentges D. J.*, eds. *Human intestinal microflora in health and disease.* – N. Y.: Academic Press, 1983. – P. 3–31.
38. *Macfarlane S., Macfarlane G. T.* Bacterial diversity in the human gut // *Adv. Appl. Microbiol.* – 2004. – Vol. 54. – P. 261–289.
39. *Ward D. M., Weller R., Bateson M. M.* 16S rRNA sequences reveal numerous uncultured microorganisms in a natural community // *Nature.* – 1990. – Vol. 345 (6270). – P. 63–65.
40. *Hold G. L., Pryde S. E., Russell V. J.* et al. Assessment of microbial diversity in human colonic samples by 16S rDNA sequence analysis // *FEMS Microbiol. Ecol.* – 2002. – Vol. 39 (1). – P. 33–39.
41. *Eckburg P. B., Bik E. M., Bernstein C. N.* et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // *Science.* – 2005. – Vol. 308 (5728). – P. 1635–1638.
42. *Furrie E.* A molecular revolution in the study of intestinal microflora // *Gut.* – 2006. – Vol. 55 (2). – P. 141–143.
43. *Frank D. N., Pace N. R.* Gastrointestinal microbiology enters the metagenomics era // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 24 (1). – P. 4–10.
44. *O'Sullivan D. J.* Methods for analysis of the intestinal microflora // *Curr. Issues Intest. Microbiol.* – 2000. – Vol. 1 (2). – P. 39–50.
45. *Wilson K. H., Blitchington R. B.* Human colonic biota studied by ribosomal DNA sequence analysis // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1996. – Vol. 62 (7). – P. 2273–2278.
46. *Suau A., Bonnet R., Sutren M.* et al. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1999. – Vol. 65 (11). – P. 4799–4807.
47. *Leblond-Bourget N., Philippe H., Mangin I., Decaris B.* 16S rRNA and 16S to 23S internal transcribed spacer sequence analyses reveal inter- and intraspecific *Bifidobacterium* phylogeny // *Int. J. Syst. Bacteriol.* – 1996. – Vol. 46 (1). – P. 102–111.
48. *Swidsinski A., Ladhoff A., Pernthaler A.* et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 122 (1). – P. 44–54.
49. *Swidsinski A., Weber J., Loening-Baucke V.* et al. Spatial organization and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease // *J. Clin. Microbiol.* – 2005. – Vol. 43 (7). – P. 3380–3389.
50. *Lay C., Sutren M., Rochet V.* et al. Design and validation of 16S rRNA probes to enumerate members of the *Clostridium leptum* subgroup in human faecal microbiota // *Environ. Microbiol.* 2005. – Vol. 7 (7). – P. 933–946.

51. *Rigottier-Gois L., Rochet V., Garrec N.* et al. Enumeration of *Bacteroides* species in human faeces by fluorescent *in situ* hybridization combined with flow cytometry using 16S rRNA probes // *Syst. Appl. Microbiol.* – 2003. – Vol. 26 (1). – P. 110–118.
52. *Fite A., Macfarlane G. T., Cummings J. H.* et al. Identification and quantitation of mucosal and faecal desulfovibrios using real time polymerase chain reaction // *Gut.* – 2004. – Vol. 53 (4). – P. 523–529.
53. *Huijsdens X. W., Linskens R. K., Mak M.* et al. Quantification of bacteria adherent to gastrointestinal mucosa by real-time PCR // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40 (12). – P. 4423–4427.

ГЛАВА 2. МИКРОБИОТА БИОТОПОВ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФУНКЦИЯХ СИМБИОНТНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

Микроорганизмы — великие преобразователи окружающей среды, «не ждущие милости» от Природы. И если *Homo sapiens* только входит в рукотворный глобальный биосферный кризис (глобальное изменение климата), то микроорганизмы уже дважды были «творцами» катаклизмов планетарного масштаба. Первый кризис разразился более трех миллиардов лет назад, когда протобактерии в значительной степени истощили запасы накопленной путем хемосинтеза органики. Помимо того, что в водах древнего океана иссякли запасы доступных органических соединений, имело место закисление среды обитания прокариот. Для выживания микроорганизмам потребовался биологический механизм выкачивания протонов из клетки. Наиболее эффективными оказались те протонные помпы, которые использовали энергию солнечного света. Так появились фотосинтезирующие организмы — цианобактерии. Фотосинтез, величайшее приобретение биологической эволюции, позволял не только бороться с закислением, но и синтезировать питательные вещества. Протонные помпы, локализованные в биологических мембранах, ныне представляют собой основу жизни, участвуя в процессах дыхания и фотосинтеза. Митохондрии эукариот — прямые потомки древних прокариот, обзаведшихся протонными помпами [1–3].

Если вначале фотосинтез обеспечил сохранение жизни на Земле, то затем едва ли не оказался ее могильщиком. Второй «экологический глобальный кризис» был порожден выделением молекулярного кислорода цианобактериями в процессе фотосинтеза. Около двух миллиардов лет тому назад содержание кислорода в атмосфере Земли возросло до одного процента. Газообразный побочный продукт «солнечной фабрики углеводов», окрасивший небосвод в голубой цвет, оказался чрезвычайно токсичным для анаэробных прокариот. Но этот же химический элемент стал мощнейшим ускорителем биологической эволюции, приведшим к появлению эукариот, располагающих мощной эшелонированной антиоксидантной защитой [4–6].

Американский президент Джон Кеннеди вскоре после избрания в одной из своих речей использовал фразу: В китайском языке слово «кризис» состоит из двух символов, один обозначает опасность, второй — возможность. И хотя фраза не совсем корректна (в слове «кризис» второй иероглиф используется со значением «важный момент»), но, оптимистичная по сути, она прижилась и стала афористичной [7]. И как бы в подтверждение мысли Д. Кеннеди мы можем констатировать, что каждый биосферный кризис, ставивший биологические организмы на грань выживания, заканчивался теми или иными эволюционными приобретениями. Но это совершенно не означает, что вид *Homo sapiens* имеет шанс выйти из антропогенного биосферного кризиса с «эволюционными приобретениями». По диалектическому закону «отрицания отрицания» в случае полномасштабной экологической катастрофы места человеку как биологическому виду на Земле едва ли найдется.

В природе граница баланса «приобретений» и «потерь» при эволюционном взаимодействии биологических организмов весьма подвижна. «Агрессивные» паразиты могут трансформироваться в очень полезных симбионтов (клубень-

ковые азотфиксирующие организмы [8, 9]), превратиться в кормильцев хозяев (микориза обеспечивает питание корневой системы 80% современных растений [10], орхидеи, не имея корней, без микоризы развиваться вообще не могут [11]). А полезные симбионты могут вдруг стать опасными инфекционными агентами (мутанты кишечной палочки). Но все же если не основной, то явно заметной тенденцией в эволюции биосферы, по-видимому, следует признать движение в сторону создания симбионтных отношений между организмами различных царств, родов и видов. И это касается не только взаимоотношений прокариот и эукариот, но и взаимосвязей высокоорганизованных многоклеточных организмов.

В качестве примера можно привести характер взаимоотношений общественных насекомых муравьев-листорезов, грибов и бактерий. Муравьи-листорезы (*Acromyrmex*, род *Attini*, подсемейство *Myrmicinae*, семейство *Formicidae*) строят подземные гнезда, где устраивают плантации для грибов. Грибы служат для муравьев-листорезов практически единственной пищей. Эти пищевые грибы произрастают только на субстрате из измельченных живых листьев. Но грибным плантациям постоянно угрожает специализированный аскомицетовый грибок-паразит *Escovopsis*. В борьбе с этим грибом-паразитом муравьям-листорезам помогает актинобактерия *Pseudonocardia*, которая вырабатывает антибиотик, высоко токсичный для *Escovopsis*, но безвредный для всех других грибов. Бактерия *Pseudonocardia* вегетирует на поверхности тела муравьев-листорезов. Для культивирования актиномицетов на теле муравьев имеются специальные образования — крошечные полости, в которые открываются каналы железистых клеток, выделяющие все необходимые для роста бактерий вещества. Методом анализа ДНК ученым удалось показать разнообразие штаммов *Pseudonocardia*, используемых для защиты выращиваемых посевов даже одним видом листорезов. Это означает, что как бы быстро паразит ни вырабатывал устойчивость к ядовитому антибиотику, всегда имеется наготове продуцент нового фунгицида. Что заставляет бактерий эволюционировать внутри муравьиных семей? Вопрос пока остается без ответа [12].

Не меньшее удивление вызывает характер взаимоотношений деревьев из семейства цекролиевых (*Cecropiaceae*) и агрессивных муравьев-ацтеков (*Azteca mulleri*). Дерево за «услуги по охране» предоставляет муравьям-защитникам не только жилище, но и корм, выращивая уникальные для растительного мира образования — так называемые мюллеровские тельца, в которых в угоду муравьям накапливается гликоген (совершенно не свойственное растениям органическое соединение) [13].

Инфекции сыграли немалую роль в эволюции человека, оставаясь мощным фактором отбора и в наши дни. Но с большинством представителей микрофлоры у человеческого организма в итоге установились вполне «дружественные отношения». Они стали «нормальной микрофлорой» и приносят большую пользу. В чем же это проявляется?

Взгляды на роль симбионтной микрофлоры претерпевали динамику со временем и были представлены крайними вариантами: от постулирования ее абсолютно патогенного значения, до утверждения безусловной пользы для макроорганизма от жизнедеятельности симбионтов. И, как в большинстве случаев, истина оказалась где-то между этими крайностями. Разнообразие физиологических эффектов, обеспечиваемых микробиотой (всей совокупностью микроорганизмов биотопов) в организме хозяина, представлено ниже.

Локальные и системные функции симбионтной микрофлоры

1. Обеспечение колонизационной резистентности (формирование защитного барьера на слизистых оболочках, подавление роста патогенов, ингибирование адгезии патогенов к эпителиоцитам, перехват и выведение вирусов).
2. Гомеостатирование симбионтных взаимоотношений между прокариотическими организмами, прокариотическими и эукариотическими клетками.
3. Морфокинетическое действие и обеспечение энергетических эффектов (регуляция экспрессии генов эпителиоцитов, дифференцировки и регенерации тканей — в первую очередь эпителиальных; энергообеспечение эпителия, регулирование перистальтики кишечника, тепловое обеспечение организма).
4. Иммуногенная роль (стимуляция иммунной системы, стимуляция местного иммунитета, в том числе выработки иммуноглобулинов).
5. Детоксикация и выведение экзогенных и эндогенных токсичных субстанций, разрушение мутагенов, активация пролекарств.
6. Модуляция функций цитохромов Р-450 в печени и продукция Р-450-схожих цитохромов.
7. Формирование иммунологической толерантности к пищевым и микробным агентам (процессинг пищевых и бактериальных продуктов).
8. Участие в обмене веществ: метаболизм белков, жиров (поставка субстратов липогенеза) и углеводов (поставка субстратов глюконеогенеза), в регуляции метаболизма желчных кислот, холестерина и стероидов.
9. Продукция разнообразных биологически активных соединений (витаминов, гормонов, аминокислот, пептидов, в том числе нейропептидов; аминов, жирных кислот, дефензинов, оксида азота и других микробных модулинов).
10. Участие в водно-солевом обмене, поддержание ионного гомеостаза организма (всасывание ионов кальция, железа, витамина D).
11. Поддержание физико-химических параметров приэпителиальной зоны и содержимого кишечника (регуляция редокс-потенциала, значений рН, реологических характеристик и газового состава).
12. Антимутагенная активность (повышение резистентности эпителиальных к воздействию мутагенов, карциногенов).
13. Регуляция экспрессии генов прокариотических и эукариотических клеток.
14. Участие в регуляции запрограммированной гибели эукариотических клеток (апоптоза).
15. Синтез сигнальных молекул, в том числе нейромедиаторов, регулирующих поведенческие реакции (аппетит, сон, настроение, циркадные ритмы).
16. Хранилище микробного генетического материала.
17. Участие в этиопатогенезе заболеваний.

Список «функциональных обязанностей» симбионтной микрофлоры выглядит вполне внушительно. Следует полагать, что он не имеет исчерпывающего характера (в него вошли основные из известных в настоящее время функций симбионтов) и заслуживает более подробного рассмотрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скулачев В. П. Законы биоэнергетики // Соросовский образовательный журнал. — 1997. — № 1. — С. 9–14.
2. Скулачев В. П. Эволюция биологических механизмов запасаения энергии // Соросовский образовательный журнал. — 1997. — № 5. — С. 11–19.
3. Каменев А., Ефремов К. <http://www.znanie-sila.ru/online/issue1171.html>.
4. Скулачев В. П. Кислород в живой клетке: добро и зло // Соросовский образовательный журнал. — 1996. — № 3. — С. 4–16.
5. Kasting J. F. The rise of atmospheric oxygen // Science. — 2001. — № 293 (5531). — P. 819–820.
6. Ефремов К. Спутники на пути «эволюции». http://absentis.front.ru/st/ergot_zs.htm
7. <http://feng-shui.ua/videoguedes/danger-plus-opportunity-is-not-crisis.html>
8. Кремович В. Л. Биохимия усвоения азота воздуха растениями. — М.: Наука, 1994. — 168 с.
9. Умаров М. М., Кураков А. В., Степанов А. Л. Микробиологическая трансформация азота в почве. — М.: ГЕОС, 2007. — 138 с.
10. Дьяков Ю. Т. Грибы и их значение в жизни природы и человека // Соросовский образовательный журнал. — 1997. — № 3. — С. 38–45.
11. Вахрамеева М. Г., Денисова Л. В., Никитина С. В., Самсонов К. С. Орхидеи нашей страны. — М.: Наука, 1991. — 224 с.
12. Currie C. S., Poulsen M., Mendenhall J. et al. Coevolved crypts and exocrine glands support mutualistic bacteria in fungus-growing ants // Science. — 2006. — № 311 (5757). — P. 81–83.
13. Феоктистова Н. Ю. Чудесный симбиоз. — <http://bio.1september.ru/articlef.php?ID=200102201>

ГЛАВА 3. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КОЛОНИЗАЦИОННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ СИМБИОНТАМИ: ФОРМИРОВАНИЕ БАРЬЕРА НА СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧКАХ, ПОДАВЛЕНИЕ РОСТА НЕРЕЗИДЕНТНОЙ МИКРОФЛОРЫ, ИНГИБИРОВАНИЕ АДГЕЗИИ ПАТОГЕНОВ К ЭПИТЕЛИОЦИТАМ, ПЕРЕХВАТ И ВЫДЕЛЕНИЕ ВИРУСОВ

Прокариоты представляют собой самый древний и многочисленный, отличающийся наибольшим разнообразием компонент биосферы, обладающий обширным арсеналом генетического материала. Генетический банк бактерий состоит не менее чем из десяти миллиардов генов (геном человека включает чуть больше двадцати тысяч белок-кодирующих генов [1]) [2]. С момента появления многоклеточных эукариотических организмов (в течение последнего миллиарда лет существования планеты Земля [3]), их эволюция в значительной степени определялась характером взаимодействия с Царством Бактерий [4, 5]. Характерной чертой биологической эволюции можно считать формирование симбионтных взаимосвязей между микроорганизмами и многоклеточными эукариотами.

Биологический вид *Homo sapiens*, как составная часть биосферы, находится в постоянном контакте с прокариотами и с момента рождения испытывает разнообразные влияния со стороны микрофлоры. Микроорганизмы не просто контактируют с эпителиальными барьерами организма — они плотно заселяют их, формируя микробиоценозы [6–8]. Наиболее обширная коллекция микроорганизмов обитает в желудочно-кишечном тракте. До недавнего времени считалось, что в формировании микробиома кишечника принимает участие 500–1000 видов микроорганизмов [9, 10], в состав которых входит почти десять тысяч штаммов бактерий [11]. Молекулярно-генетическое типирование микрофлоры позволило обнаружить еще большее разнообразие: микробиом кишечника формируют около сорока тысяч штаммов микроорганизмов, относящихся к шестнадцати тысячам видов бактерий [12, 13]. Плотность заселения прокариотами содержимого толстой кишки достигает 10^{11} – 10^{12} организмов на один грамм каловых масс, что может составлять до 60% объема фекалий [9, 14, 15], т. е. несколько процентов массы тела человека. Суммарное число микроорганизмов, принимающих участие в формировании микробиоценозов различных биотопов человеческого организма, достигает ста триллионов (10^{14}) бактериальных клеток, что на порядок превышает общее число соматических клеток [13].

Кишечная микрофлора состоит из двух взаимосвязанных популяций: полостной (интралуминальной) — 10–15%, которая очень изменчива и не отражает состояние микробиоценоза и организма хозяина, и пристеночной (мукозной) — 85–90%, наиболее точно характеризующей микрoэкологическую картину и физиологическое состояние организма в целом [16]. В состав обеих популяций входят как аэробные, так и факультативные, облигатные анаэробные микроорганизмы. Доля анаэробных форм бактерий в составе симбионтного консорциума постепенно увеличивается по мере продвижения кишечного химуса в проксимально-дистальном направлении, достигая 99% в колоректальном регионе [17, 18].

Заселение желудочно-кишечного тракта младенцев прокариотами начинается сразу же после рождения [19–21]. Первые симбионтные микроорганизмы, колонизирующие желудочно-кишечный тракт, новорожденный получает уже

в момент прохождения по родовым путям [19, 22]. По-видимому, одним из важнейших источников приобретения симбионтов (лактобактерий в частности) для младенцев является грудное материнское молоко [23]. Бифидобактерии новорожденные также получают с молоком матери — методом количественного молекулярно-генетического типирования (qRTi-PCR) практически во всех образцах грудного молока выявлено присутствие *Bifidobacterium breve*, *B. adolescent*, *B. longum*, *B. bifidum*, *B. dentium* на уровне от сорока до десяти тысяч микроорганизмов в одном миллилитре. Эти же штаммы бифидобактерий идентифицированы и в образцах фекалий младенцев [24]. Следует заметить, что симбионты, обнаруживаемые в грудном молоке, попадают в секрет молочных желез эндогенным путем. Наличие энтеромаммарной циркуляции бактерий в настоящее время считается твердо установленным научным фактом [25–27]. Транслокация симбионтных микроорганизмов из желудочно-кишечного тракта, по-видимому, обеспечивается дендритными клетками и лимфоцитами. Дендритные клетки посредством своих отростков захватывают симбионтов из просвета кишечника и передают лимфоцитам. Далее живые неинвазивные резидентные микроорганизмы транспортируются лимфоцитами к другим лимфоидным системам, ассоциированным со слизистыми барьерами и молочными железами [28]. Из крови здоровых людей выделено почти два десятка различных штаммов лактобацилл [29]. К числу симбионтов-пионеров относятся такие аэробные и анаэробные микроорганизмы, как: *E. coli*, *Clostridium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Bacteroides spp.* и *Bifidobacterium spp.* [22, 30, 31]. Видовое соотношение различных составляющих микробиома кишечника изменяется с возрастом и зависит от вида вскармливания младенцев [32–34].

Микрoэкологический баланс желудочно-кишечного тракта поддерживается в весьма динамичных условиях. С одной стороны — постоянное, быстро осуществляемое, обновление клеточного состава эпителиальной выстилки кишечника (20–50 млн энтероцитов в течение минуты слущивается в тонкой кишке, и 2–5 млн эпителиальных клеток подвергается десквамации с ворсинок толстой кишки [35, 36]). А с другой — изменение параметров среды обитания в зависимости от особенностей диеты, постоянное перистальтическое движение, поступление с пищей разнообразных бактерий, вирусов и простейших, удаление с каловыми массами симбионтных микроорганизмов. Кроме того, качественно-количественный состав микробиома ЖКТ зависит и от этапа развития организма хозяина [37–40], от особенностей генотипа макроорганизма [41] и факторов окружающей среды [42, 43]. Тем не менее при длительном мониторинге спектра микроорганизмов кишечного микробиома убедительно показано, что композиция кишечной микробиоты взрослого здорового человека в обычных условиях не претерпевает резких изменений в течение временных интервалов, измеряемых годами [44, 45].

Долгое время было общепринятым мнение, что микробиота желудочно-кишечного тракта людей весьма разнообразна, но доминантные формы аутохтонных микроорганизмов представлены очень ограниченным числом видов бактерий [46]. Однако молекулярно-экологическая революция, т. е. использование молекулярно-генетических методов типирования микроорганизмов, формирует иное видение микрoэкологической картины. Все очевиднее, что симбионтный микробиом субъект-специфичен и качественный состав его определяется достаточно широким спектром резидентных микроорганизмов, флотиты большей части которых еще не охарактеризованы [8, 47, 48].

В связи с этим всю микрофлору желудочно-кишечного тракта условно подразделяют на облигатную (индигенная, резидентная, аутохтонная, постоянная), факультативную (нерезидентная, аллохтонная, непостоянная) и транзиторную (случайная). Биоразнообразие, видовая композиция и стабильность резидентной пристеночной (мукозной) микрофлоры ЖКТ отражает не только состояние кишечника, но и благополучие всего организма. И это благополучие в значительной степени обеспечивается стабильностью кишечного микробиома, получившей название колонизационной резистентности. Под колонизационной резистентностью в настоящее время понимается устойчивость биотопа к колонизации патогенными и условно-патогенными организмами, поступающими из внешней среды. Колонизационная резистентность проявляется как антиинфекционная защита и формируется при кооперативном взаимодействии факторов организма хозяина и микробиома.

К числу факторов организма хозяина относят: секрецию слюны, глотание, кишечную перистальтику, секрецию муцина, десквамацию эпителиальных клеток, продукцию и экскрецию дефензинов клетками Панета, продукцию секреторного иммуноглобулина А (sIgA) лимфоидной тканью кишечника (GALT) и неспецифические структурные компоненты, блокирующие адгезию нерезидентных микроорганизмов к эпителиальным клеткам кишечника. Здесь следует заметить, что практически все факторы организма хозяина, участвующие в формировании колонизационной резистентности, модулируются аутохтонной микрофлорой [13]. Функциональная связь энтероцитов и симбионтов при обеспечении колонизационной резистентности неразрывна:

- эпителиоциты желудочно-кишечного тракта и резидентная микрофлора, защищая «суперорганизм» (макроорганизм и его симбионтный микробиом), аддитивно и/или синергично обеспечивают колонизационную резистентность;

- энтероциты, формирующие эпителиальную выстилку желудочно-кишечного тракта, образуют физический барьер, препятствующий адгезии и инвазии потенциально опасных микроорганизмов, а симбионтная микробиота создает бактериальный барьер против аллохтонных бактерий [49].

Цитоплазматическая мембрана эукариотических клеток (в том числе эпителиальных) покрыта тонким, эластичным (невидимым в световой микроскоп) слоем белков и разнообразных гликоконъюгатов, получившим название гликокаликс. Различные типы клеток отличаются спектром гликанов, формирующих гликокаликс [50]. Четыре основных типа гликоконъюгатов (О-, N-связанные гликаны, гликолипиды и протеогликаны [51]) обеспечивают осуществление множества функций, в том числе: взаимодействие с другими клетками и внеклеточным матриксом, защиту полипептидных структур цитоплазматической мембраны от воздействия протеаз, распознавание и долговременную адгезию симбионтных микроорганизмов, дирижирование композицией спектра симбионтов, распознавание чужеродных биологических объектов из-за отсутствия ауθενных и присутствия чужеродных микробных гликанов [52]. При этом остается загадкой, почему в состав гликанов, синтезируемых позвоночными, входят только девять моносахаридов: N-ацетилнейраминавая кислота, глюкоза, манноза, галактоза, N-ацетилглюкозамин, фукоза, ксилоза и глюкуроновая кислота. Однако, располагая ограниченным числом моносахаридов (в сравнении с прокариотами), позвоночные синтезируют огромное число гликанов, варьируя последовательностью их расположения в полимерной цепи, длиной и степенью ветвления полимерной молекулы, декорируя ими протеины и липиды [53].

О значимости системы гликанов для обеспечения жизнедеятельности организма млекопитающих говорит тот факт, что значительная часть их генома (1–2%) принимает участие в синтезе и модификации гликоконъюгатов [54]. Млекопитающие экспрессируют 9 фукозилтрансфераз [55], 19 сиалилтрансфераз и 15 гексаминтрансфераз, участвующих в синтезе полисахаридных цепей гепарансульфатов и модификации протеогликанов [56–58]. Мутации генов биосинтеза гликанов сопровождаются гибелью организма на стадии эмбрионального развития или тяжелейшими морфофункциональными последствиями [59–61]. Важным отличием полимерных цепей гликоконъюгатов от белков является то, что структура гликанов может претерпевать временные изменения, позволяя организму адаптивно реагировать, приспосабливаясь к изменяющимся условиям среды существования [62].

В большинстве случаев эндогенные функции гликанов проявляются при их взаимодействии с белками, имеющими специфические углевод-распознающие домены, получившими название лектины [63–65]. Гликан-лектин взаимодействие обеспечивает распознавание половых клеток при оплодотворении, патогенных и симбионтных микроорганизмов при контакте с ними [66, 67]. В свою очередь, микроорганизмы (в том числе вирусы), располагая множеством поверхностных лектинов, распознают клетки эукариот, экспрессирующие видоспецифические паттерны гликанов [68, 69]. Поэтому эпителиальная выстилка слизистых оболочек продуцирует муцин и покрыта слоем муцина — жидковязкой объемной полимерной сетью гликоконъюгатов, наполненную вездесущими микроорганизмами. При этом муцин не только играет роль обиталища симбионтных микроорганизмов, обеспечивая их селекцию посредством гликан-лектин взаимодействия, но и представляет собой маскировочную сеть, «дымовую завесу», препятствующую инвазии патогенов [70]. Микроорганизмы, помимо того что используют гликаны клеток млекопитающих для их распознавания, могут использовать их в качестве питательного субстрата [71]; брать в качестве образца для синтеза аналогичных или близких по структуре гликанов, обеспечивая молекулярную мимикрию [72, 73]; экспрессируя различные гликозидазы, модифицировать структуру поверхностных гликанов эукариотических клеток, таким путем разрушая молекулярные ловушки и обеспечивая экспонирование глубже расположенных в гликокаликсе полисахаридов и их взаимодействие с лектинами бактериальной стенки [73, 74]. Некоторые из патогенов для обеспечения молекулярной мимикрии экспрессируют даже энзимы-трансферазы, переносящие сиаловые кислоты из состава гликанов эукариотических клеток и внедряющие их в структуру гликоконъюгатов бактериальной клеточной поверхности [75]. Все это можно охарактеризовать как «эволюционную гонку вооружений», ведущую к быстрым эволюционным изменениям [76].

Однако более эффективной оказалась стратегия формирования симбионтных отношений, когда макроорганизм толерантен к симбионтным бактериям, отличая их от патогенов, а симбионты, не проявляя вирулентности, создают благоприятные условия для осуществления физиологических функций макроорганизма, защищают его от патогенов [77]. Симбионтные бактерии стимулируют экспрессию эпителиоцитами бактерицидного лектина С-типа RegIII γ , который при взаимодействии с гликоконъюгатами симбионтов не реализует свой бактерицидный потенциал, оставаясь в неактивной конформации. Биологическая активность RegIII γ (ортолог человека — HIP/PAP) тщательно контролируется конформационным положением N-терминального участка полипеп-

тидной цепи летины (ингибиторным доменом). Данные ЯМР-анализа убедительно свидетельствуют о том, что взаимодействие данного лектина с бактериальными гликанами сопровождается последовательными конформационными перестройками структуры макромолекулы. Вероятно, в случае взаимодействия с паттерном гликанов симбионтов биологическая активность HIP/PAP остается подавленной, а при контакте с патогенами этого не наблюдается и бактерицидный потенциал лектина реализуется в полном объеме [78].

Для обеспечения регион-специфического расселения симбионтов в желудочно-кишечном тракте млекопитающих, регион-специфически экспрессируются гликолипиды FGA1, FGM1, GA1 и сульфатиды, способные связываться с соответствующими лектинами бактерий. При этом симбионтные микроорганизмы располагают однотипными эпитопами гликолипидов распознавания «свой-чужой». То есть гликолипиды симбионтов (например, молочнокислых бактерий) мимикрируют гликаны клеток организма-хозяина, что обеспечивает даже перекрестную активность антител как к гликанам бактерий, так и к гликолипидам энтероцитов [79]. Это своеобразная стелс-технология симбионтных микроорганизмов — если бактериальная стенка декорирована гликанами, антигенные характеристики которых воспроизводят эпитопы гликолипидов эукариотических клеток, то они становятся невидимыми для иммунной системы организма-хозяина.

Спектры гликолипидов гликокаликса энтероцитов гнотобионтных и конвенциональных животных существенно различаются между собой. Экспрессия эпитопами кишечника спектра гликолипидов, оптимального для поддержания колонизационной резистентности, индуцируется самой симбионтной микрофлорой. Например, синтез фукозилированных гликоконъюгатов стимулируется только в присутствии *B. thetaiotaomicron* [80]. Некоторые энтеропатогенные бактерии обладают способностью экспрессировать лектины, воспроизводящие углеводсвязывающую специфичность молочнокислых бактерий (*Lactobacillus johnsonii* La1), что обеспечивает им возможность адгезии к энтероцитам млекопитающих [81]. Поэтому механизмы, обеспечивающие колонизационную резистентность, дублируются и эшелонируются как со стороны макроорганизма, так и со стороны представителей резидентного микробиома. Симбионтные бактерии способны оказывать прямое бактериостатическое и бактерицидное действие в отношении широкого перечня нерезидентных микроорганизмов. Спектр субстанций, реализующих данные эффекты, включает соединения, блокирующие адгезию энтеропатогенных бактерий к рецепторам эпителиальных клеток кишечной стенки, бактериоцины (пептидные антибиотики) и сигнальные молекулы, модулирующие фенотип патогена [82, 83]. В свою очередь, организм хозяина продуцирует бактерицидные богатые цистеином белки — дефензины (α - и β -дефензины), гистатины, кателицидины [84, 85] и бактерицидные лектины [77]. Ряд защитных механизмов организма-хозяина: плотные контакты между эпителиальными клетками, продукция антибактериальных факторов, функциональная полноценность иммунной системы — находятся под оптимизирующим влиянием симбионтной микрофлоры. Клетки, формирующие эпителиальную выстилку кишечника, создают физический барьер, препятствующий внедрению патогенных микроорганизмов. Этот эпителиальный барьер состоит из четырех типов эпителиальных клеток: энтероцитов, энтероэндокринных, бокаловидных и клеток Панета (рис. 3.1) [86–88].

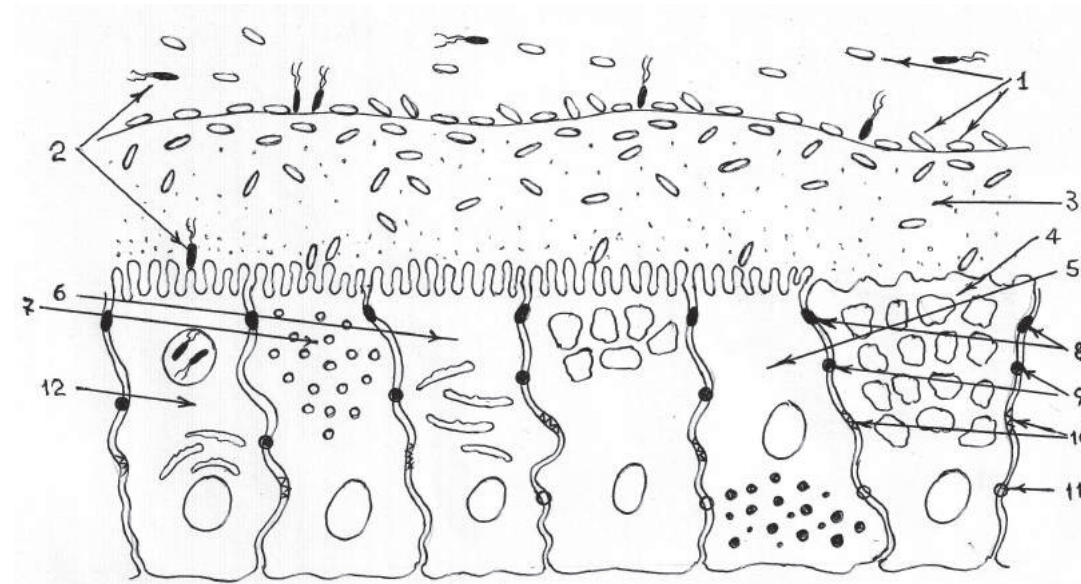


Рис. 3.1. Клеточная организация эпителиального барьера ворсинки кишечника: 1 — симбионтные бактерии; 2 — энтеропатогенные бактерии; 3 — слой муцина (секретируемого и мембраносвязанного); 4 — бокаловидная клетка; 5 — энтероэндокринная клетка (содержит гранулы пептидных гормонов); 6 — энтероцит; 7 — панетовская клетка (содержит апикально ориентированные гранулы с антибактериальными пептидами); 8 — плотный (закупоривающий) контакт — tight junction; 9 — адгезионные контакты — adherent junction; 10 — десмосомы (кнопковидные соединения) — desmosomes cell junction; 11 — щелевой контакт (межклеточный переход) — gap junction; 12 — энтероцит, поврежденный патогенами

Эпителий желудочно-кишечного тракта — система быстрого клеточного обновления. Мультипотентные стволовые клетки, локализованные у самого основания либеркюновых крипт и обладающие высокой митотической активностью, обеспечивают полную смену клеточного состава эпителия ворсинки в течение нескольких суток. В процессе клеточного обновления созревающие и функционально полноценные эпителиоциты поступательно продвигаются к вершине ворсинки, где в конце концов и слущиваются. Эта постоянная и с высокой скоростью осуществляемая десквамация также представляет собой один из механизмов обеспечения колонизационной резистентности, поскольку с отмершими клетками удаляются и нежелательные микроорганизмы (прикрепившиеся к цитоплазматической мембране или даже проникшие внутрь эпителиоцита).

Барьерная целостность эпителиального монослоя как фактора колонизационной резистентности обеспечивается совокупностью межклеточных контактов: плотных — tight junctions, адгезионных — adherens junctions, кнопковидных — desmosomes cell junctions — соединений и щелевидных образований — gap junctions (рис. 3.2). Последние обеспечивают еще и возможность межклеточных коммуникаций.

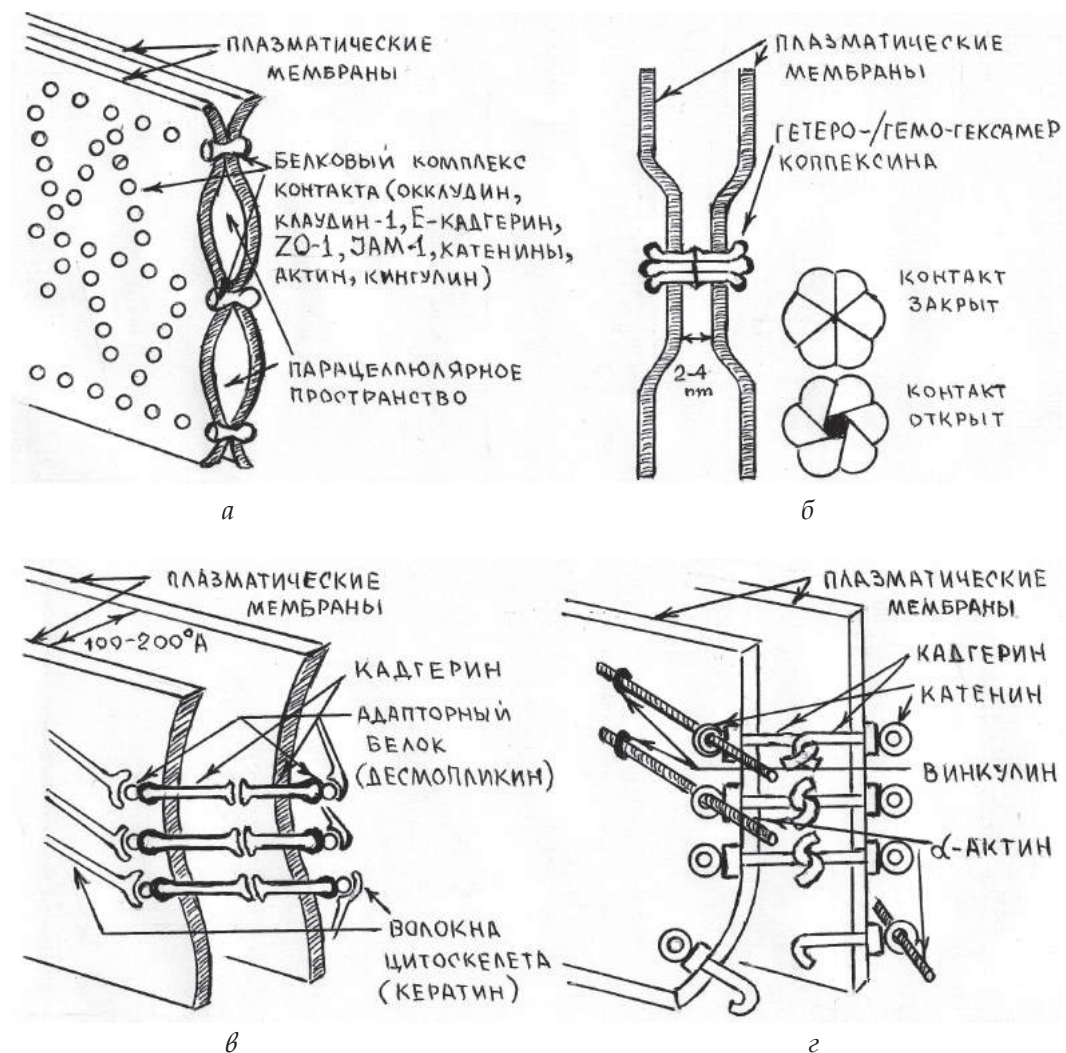


Рис. 3.2. Типы клеточных контактов: а — плотный контакт; б — щелевой контакт; в — кнопковидный контакт; г — адгезионный контакт

Наиболее значимую роль в предотвращении бактериальной инвазии и поступления микробных факторов вирулентности через межклеточные промежутки, по-видимому, играют апикально-латерально расположенные, диффузионно полупроницаемые плотные контакты (tight junctions). В формировании данного типа межклеточных соединений (парацеллюлярного барьера) принимают участие около сорока различных видов белковых молекул, в перечень которых входят: протеины семейства мембраносвязанных гуанилаткиназ ZO-1, Zo-2 и Zo-3, окклюдин, клаудины, кингулин, JAM-1 и несколько неидентифицированных фосфорилированных полипептидных молекул [89–93]. Глубже на латеральной поверхности энтероцитов локализованы адгезионные контакты [94–97]. Совокупность плотных и адгезионных межклеточных соединений, в виде двойного кольца охватывающего

каждый энтероцит, отделяя внутримембранным барьером апикальную часть клеток от базолатеральной, обеспечивает концентрирование и удержание в апикальной части клетки мембранных компонентов, участвующих в формировании колонизационной резистентности (поддерживает эффект поляризации) [93, 98–101]. Эпителиальная выстилка желудочно-кишечного тракта не просто механический барьер, но и адаптивно функционирующая структура, способная на адекватном уровне поддерживать экспрессию различных антибактериальных субстанций, подавляющих вегетирование нерезидентной микрофлоры [102, 103].

Интралуминальная поверхность желудочно-кишечного тракта покрыта слоем слизи, секретлируемой специализированными, так называемыми бокаловидными клетками [104, 105]. Функциональное состояние бокаловидных клеток и химический состав кишечной слизи изменяются под влиянием множества факторов, в том числе зависят от состава микробиоты биотопа [103, 106]. Продукция муцина стимулируется как грамотрицательными микроорганизмами (посредством воздействия липополисахарида и флагеллина А на рецепторы TLR-4 и Asialo-GM1 плазматических мембран энтероцитов [107–109], так и грамположительными бактериями (путем воздействия липотейхоевых кислот на рецепторы фактора активации тромбоцитов — PAFR — эпителиальных клеток) [110]. Внутриклеточные каскады трансдукции сигналов, модулирующих экспрессию муцина, в настоящее время известны [105].

В составе генома человека идентифицировано около двадцати различных генов, кодирующих последовательность аминокислотных остатков полипептидной цепи муцина [111, 112]. Наиболее обильно экспрессируемым и важным считается муцин MUC2 (табл. 3.1) [105].

Таблица 3.1

Характеристика муцинов человека [по 105]

Тип	Природа	ТП/цис.	Органная экспрессия (основные органы)
MUC2	Секр.	Богат цис.	Легкие, желудок, тонкий кишечник, прямая кишка
MUC5AC	Секр.	Богат цис.	Легкие, желудок, желчный пузырь, носоглотка
MUC5B	Секр.	Богат цис.	Легкие, желудок, двенадцатиперстная кишка, желчный пузырь
MUC6	Секр.	Богат цис.	Желудок, двенадцатиперстная кишка, желчный пузырь, поджелудочная железа
MUC7	Секр.	Беден цис.	Легкие, слюнные и слезные железы, нос
MUC8	Секр.	Беден цис.	Маточная труба
MUC9	Секр.	Беден цис.	Подчелюстные слюнные железы, яички
MUC19	Секр.	Богат цис.	Легкие, печень, почки, прямая кишка, плацента, предстательная железа
MUC1	М-связ.	ТП	Желудок, поджелудочная железа, толстый кишечник, легкие
MUC3A	М-связ.	ТП	Тонкий кишечник, прямая кишка, почки, вилочковая железа (тимус)
MUC3B	М-связ.	ТП	Тонкий кишечник, прямая кишка
MUC4	М-связ.	ТП	Легкие, пищевод, тонкий кишечник, почки
MUC10	М-связ.	ТП	Подчелюстная слюнная железа, яички

MUC11	М-связ.	ТП	Легкие, тонкий кишечник, панкреас, прямая кишка
MUC12	М-связ.	ТП	Поджелудочная железа, прямая кишка, матка, предстательная железа
MUC13	М-связ.	ТП	Легкие, желудок, тонкий кишечник, прямая кишка, почки
MUC14	М-связ.	ТП	Яичник
MUC15	М-связ.	ТП	Тонкий кишечник, прямая кишка, печень, селезенка
MUC16	М-связ.	ТП	Конъюнктив, яичник
MUC17	М-связ.	ТП	Клетки кишечника, конъюнктив
MUC18	М-связ.	ТП	Предстательная железа
MUC20	М-связ.	ТП	Легкие, печень, почки, прямая кишка, плацента, предстательная железа
MUC21	М-связ.	ТП	Легкие, толстый кишечник, яички, вилочковая железа

Примечания: М-связ. — мембраносвязанный; секр. — секретируемый; ТП/цис. — tandemный повтор/цистеин.

Муцины — большие гликопротеиновые молекулы с молекулярной массой от $0,5 \cdot 10^6$ до $25 \cdot 10^6$ Да [113]. Средняя расчетная масса мономера муцина составляет около $1,5 \cdot 10^6$ Да. Но эта оценка может оказаться заниженной в силу аллельных вариаций числа tandemных повторов в составе молекулы [114]. Полипептидная цепь муцина (коровая, центральная часть, апомуцин) состоит из множества tandemных повторов, богатых аминокислотными остатками треонина, пролина и/или серина, гидроксильные группы которых способны обеспечивать О-связывание олигосахаридов [115]. Доля углеводов в составе секреторной формы муцина может составлять от 80% до 90% массы полимера [115]. Это придает молекуле своеобразный вид, напоминающий бутылочный ершик. Плотные расположенные олигосахариды делают недоступной для протеолитических ферментов центральную полипептидную цепь, т. е. обеспечивают сохранение целостности муцина в присутствии сериновых и металлозависимых протеиназ [113]. Дополнительное сульфатирование или сиалирование свободных окончаний олигосахаридов придает молекуле муцина устойчивость и к действию гликозидаз [116, 117]. Гликозилирование апомуцина обуславливает наличие характеристических свойств муцина: высокую анионную плотность (отрицательные заряды сиаловых кислот и остатков сульфатов), высокую гидрофильность (около 95% влажной массы муцина составляет вода), устойчивость к действию протеолитических ферментов [118, 119].

Гликозилирование же, по нашему мнению, придает муцину еще одно, может быть, самое значимое в плане рассматриваемого вопроса свойство — адгезионная избирательность в отношении тех или иных микроорганизмов. Адгезионная избирательность муцина позволяет удерживать симбионтов на поверхности и в толще рыхлого слоя кишечной слизи. Селекция и удержание микроорганизмов муцином зависят от паттерна углеводсвязывающих белков, локализованных на наружной поверхности клеточной стенки бактерий. Поскольку спектр угле-

водных детерминант муцина определен генетически, это объясняет субъект-специфичность симбионтного микробиома (высоко выраженные межиндивидуальные различия в штаммовом составе резидентной микрофлоры) и схожесть профилей аутохтонных микробиоценозов у однояйцевых близнецов. Такое видение роли муцина в формировании взаимоотношений в системе макроорганизм-микробиом объясняет и транзитный характер пребывания живых пробиотических микроорганизмов в составе кишечного микробиома. Подчеркнем, что это только наше предположение. Исследований, целью которых было бы изучение ассоциированности генетически детерминированной субъект-специфичности спектров олигосахаридов различных типов муцина, экспрессируемых бокаловидными клетками, и лектиновых пейзажей наружной поверхности клеточной стенки симбионтных микроорганизмов, обитающих в различных биотопах, мы не встретили. Решение данной, медико-биологической по своему характеру, научной проблемы позволит осуществлять профилактику и коррекцию дисбиотических состояний на основе принципиально новых подходов. Уже получены доказательства того, что паттерн гликозилирования муцина может изменяться под влиянием воспаления [120], а удаление некоторых углеводов или сульфатов лишает муцин защитных свойств [121, 122]. Таким образом, олигосахариды секреторного муцина, взаимодействуя с углеводсвязывающими белками плазматической мембраны энтероцитов, могут конкурентно блокировать адгезию бактерий. Кроме того, муцин способствует удержанию микроорганизмов на поверхности и в толще рыхлого слоя кишечной слизи [123].

Полипептидная цепь муцина (апомуцин) может иметь от одной до нескольких сотен углеводных полимерных цепей (О-гликанов), синтезируемых в цитозоле бокаловидных клеток при участии множества гликозил- и сульфотрансфераз. Гликановые полимерные цепи могут иметь различную длину, ветвиться и оканчиваться разнообразными углеводными структурами, обладающими антигенными свойствами. В частности установлено, что О-гликановые цепи могут оканчиваться эпитопами антигенов групповой совместимости крови систем АВ0 (антигены А, В и Н), Levis (антигены: Levis a, Levis x и Levis y), а также иметь их сиалил- или сульфопроизводные варианты [124–126]. Международным обществом трансфузиологии (International Society of Blood Transfusion — ISBT) в настоящее время признается 29 основных систем групп крови [127]. Носителями антигенных детерминант большинства из этих систем являются гликаны. Поэтому вполне возможно, что муцин экспонирует антигены тканевой совместимости не только систем АВ0 и Levis. Но даже комбинация антигенов только этих двух систем, с учетом того, что антигенный пейзаж муцина будет формироваться и пространственным распределением эпитопов тканевой совместимости, обеспечивает астрономически большое число возможных вариантов паттерна распознавания бактериальных углеводсвязывающих белков. Биологическая целесообразность существования систем антигенов тканевой совместимости, экспрессии антигенных эпитопов этих систем в составе молекул муцина, конечно же, не в том, чтобы портить настроение трансплантологам и трансфузиологам. Это древнейший механизм распознавания микроорганизмов, обеспечивающий селекцию и, стало быть, колонизационную резистентность симбионтной микрофлоры. Одновременно этот же механизм препятствует вегетированию патогенов на слизистых оболочках. Разнообразие (генетически детерминированное) О-гликановых антигенных детерминант муцина создает индивидуально-неповторимый профиль симбионтных микробиоценозов биотопов каждого человека. По понятным при-

чинам определенная схожесть видового, штаммового состава микробиоценозов наблюдается только между кровно близкими родственниками и, в особенности между однойцовыми близнецами. Такое положение вещей объясняет и трудности в восстановлении микрoэкологического благополучия, поскольку индивидуализировать терапию дисбиотических состояний пока невозможно.

И еще об одном, несколько неожиданном, аспекте колонизационной резистентности. Буквально до последнего времени трудно было найти объяснение целесообразности существования червеобразного отростка (аппендикса) слепой кишки. Он считался «рудиментарным органом», излишним образованием, доставшимся нам в наследство от древних предков [128]. Но если сопоставить такие обстоятельства, что в процессе жизнедеятельности весьма вероятно возникновение резкого нарушения микробиоценоза кишечника (например, при диареях инфекционного и неинфекционного генеза) и что восстановление утраченного микрoэкологического благополучия представляет собой весьма непростую задачу, решению которой будет способствовать транслокация симбионтных микроорганизмов из более защищенного биотопа, то становится понятным: существование аппендикса имеет глубокий физиологический смысл. Особенности анатомического строения червеобразного отростка: богатая васкуляризация, соотношение диаметра просвета отростка к его длине 1 : 20, отсутствие транзита химуса, обильное присутствие лимфоидных образований в виде фолликулов в подслизистом слое делают его почти идеальным местом для создания и хранения банка симбионтных микроорганизмов. Кишечник в случае необходимости может заселяться аутохтонной микрофлорой посредством выхода ее из червеобразного отростка непосредственно в слепую кишку. А для заселения других, несмежных биотопов, микрофлора может транспортироваться к месту назначения клетками иммунной системы. При нерационально проводимой антибиотикотерапии, естественно (вернее, противоестественно), жизненно важная функция аппендикса по поддержанию колонизационной резистентности макроорганизма утрачивается. И это вполне удовлетворительно объясняет торпидный характер дисбиотических состояний, ассоциированных с применением антибактериальных средств.

N- и C-концевые части апомуцина практически не гликозилированы и содержат обильное количество остатков аминокислоты цистеин [113]. SH-группы остатков цистеина потенциально способны обеспечить создание (соответственно значениям величины Eh среды) внутри- и межмолекулярных дисульфидных связей, формирующих пространственную структуру (сеть) муцинового геля [129]. Трехмерная ячеистая структура муцинового геля не только препятствует диффузии опасных макромолекул, но и выполняет ряд других важных функций. Слой муцина, например, играя роль смазки, одновременно представляет собой барьер, селективно проницаемый для газов и низкомолекулярных нутриентов [130]. Кроме того, молекулы муцина, удерживая высокие концентрации sIgA и обладая сайтами связывания симбионтных микроорганизмов, удерживают их на поверхности и в толще слоя слизи (толщина гелевого слоя составляет около 285 мкм [131]), создают условия для формирования биопленки симбионтных бактерий и препятствуют вегетированию нерезидентной микрофлоры [105, 119]. Секретируемый иммуноглобулин sIgA (или муцин-ассоциированный IgA) при этом выступает как архитектор кишечного микробиома [132].

Эпителиальные клетки желудочно-кишечного тракта (специализированные и неспециализированные) в целях обеспечения колонизационной резистентности способны секретировать различные антимикробные факторы: лизоцим, фосфолипазы и микробицидные пептиды, такие как α -дефензины [133, 134], ангиогенин-4 (энзим с рибонуклеазной активностью) [135, 136] и бактерицидный лектин REGIII γ [137, 138]. При изучении эффектов данных микробицидных факторов установлено, что уровень их экспрессии адаптивно зависит от состава микрофлоры кишечника. Например, синтез и секреция антибактериального лектина REGIII γ супрессируется в присутствии грамположительных симбионтов [139] и стимулируется липополисахаридом грамотрицательных микроорганизмов [140]. Экспрессия α -дефензинов возрастает под влиянием паттерна пептидогликанов нерезидентных бактерий [141, 142].

Синтез и секреция антимикробного катионного полипептида кателицидина LL-3 индуцируется бутиратом – продуктом ферментации неперевариваемых полисахаридов симбионтными сахаролитическими микроорганизмами [143]. Здесь следует указать, что в полной мере индуцирующее действие масляной кислоты проявляется лишь при наличии в организме в достаточном количестве активной формы витамина D₃ [144, 145]. Стимуляция синтеза кателицидина опосредуется TLR4-зависимой сигнальной системой при повторных контактах с липополисахаридом [146]. Значимую роль в ограничении уровня бактериального липополисахарида в просвете кишечника, а следовательно и в гомеостатировании микробиома, играет кишечная щелочная фосфатаза. Интестинальная щелочная фосфатаза, дефосфорилируя липополисахарид, лишает его биологической активности и ограничивает возможности грамотрицательных нерезидентных микроорганизмов колонизировать желудочно-кишечный тракт [147, 148].

Симбионтные микроорганизмы, ингибируя фосфорилирование рецептора активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR γ), изменяют активность ядерного фактора транскрипции PPAR γ , ограничивая тем самым воспалительную реакцию организма хозяина на присутствие симбионтов [149–151].

Относительно недавно был выявлен еще один путь, которым эпителиальные клетки желудочно-кишечного тракта (при модулирующем влиянии симбионтной микробиоты) реализуют гомеостатирующее воздействие на кишечный микробиом. Оказалось, что липоксигеназы энтероцитов, стимулируемые в процессе межклеточных взаимодействий или цитокинами, способны продуцировать субстанции, получившие название липоксины и резолвины. Липоксины (A₄, B₄), резолвины – производные арахидоновой кислоты (неклассические эйкозаноиды), обладающие выраженным противовоспалительным действием [152, 153]. Связываясь с рецептором LXAR4, неклассические эйкозаноиды блокируют провоспалительные эффекты факторов нерезидентных микроорганизмов, аттенуируя экспрессию множества провоспалительных генов эпителиоцитов [154, 155]. Кроме того, под влиянием липоксина и его стабильных аналогов стимулируется экспрессия белкового фактора BPI (bacterial/permeability-increasing protein – BPI), обладающего способностью нейтрализовать бактериальный эндотоксин и увеличивать проницаемость бактериальной стенки грамотрицательных бактерий [156].

Белковый фактор BPI представляет собой высоко катионный протеин с молекулярной массой 55 кДа. Экспрессируется BPI различными клетками иммунной системы: полиморфноядерными лейкоцитами [157, 158], моноцитами [159],

эозинофилами [160], а также фибробластами [161], эпителиоцитами слизистых оболочек [156], играя роль «молекулярного щита» относительно барьерных тканей. ВРІ относится к семейству полисахарид-связывающих белков [162] и обладает высокой степенью аффинности к А-липидной части липополисахарида [163]. В обеспечении бактерицидных эффектов ВРІ участвуют как N-, так и С-терминальные части белковой молекулы [164].

Антибактериальный эффект ВРІ реализуется посредством гидрофобного связывания с жирнокислотными цепями липополисахаридов и фосфолипидов наружной микробной мембраны, что сопровождается структурной перестройкой последней. Бактериостатическое действие данного фактора ассоциировано с пенетрацией оболочек бактериальной клетки и нарушением структурно-функциональной организации внутренней мембраны микроорганизма [165]. В целом, последовательность событий после связывания ВРІ с грамотрицательным микроорганизмом выглядит следующим образом:

- последовательное увеличение проницаемости наружной мембраны микроорганизма;
- гидролиз фосфолипидов бактериальных мембран при участии фосфолипаз микро- и макроорганизма;
- бактериостатический и бактерицидный эффекты [166–168].

Здесь следует подчеркнуть, что воздействие ВРІ на грамотрицательные микроорганизмы потенцируется дефензинами и кателицидинами [169], эффекты которых, по-видимому, усиливаются комплектом и фосфолипазами [170]. Многие стороны эффекта кооперативного действия антимикробных пептидов и протеинов еще не выяснены. Но, сами по себе эволюционно сложившиеся механизмы координации защитных стратегий и путей их реализации представляются весьма важными для обеспечения колонизационной резистентности симбионтных микробиомов.

Бактериостатические и бактерицидные эффекты антимикробных пептидов могут реализовываться только при условии их прямого контакта с цитоплазматической мембраной бактерий [171]. В качестве движущих сил физико-химической природы, способствующих векторной доставке антибактериальных полипептидов к биологическим мишеням можно рассматривать:

- катионный характер данных соединений (наличие значительного числа «положительно» заряженных группировок в структуре белковой молекулы обеспечивает тропность к анионным группировкам липидов и макромолекул поверхности бактериальных клеток);
- гидрофобность (обеспечивает встраивание пептида в состав фосфолипидного бислоя бактериальных мембран);
- конформационную гибкость молекул антимикробных пептидов (обеспечивает трансформацию водорастворимой формы полипептида в липофильную, способную взаимодействовать с фосфолипидами бактериальных мембран) [171–173].

К числу антимикробных пептидов, экспрессируемых в кишечнике, относятся и лактоферрин. Лактоферрин (лактоферрин) — уникальный глобулярный белок, обладающий бактерицидной, фунгицидной, вирулицидной активностью, секретруется эпителиоцитами слизистых оболочек, в высокой концентрации определяется в грудном молоке [174]. Каждая молекула данного белка содержит четыре идентичных железосвязывающих домена и может обратимо связывать два иона Fe^{+3} [175] или ионы цинка, меди и других метал-

лов [176]. Антибактериальные свойства лактоферрина обусловлены его способностью:

- связывать ионы железа и тем самым лишать патогенную микрофлору необходимого ей «фактора роста» [177, 178];
- связываться с липополисахаридами стенки грамотрицательных микроорганизмов и, вовлекая в процесс хелатированные ионы железа, инициировать перекисное окисление липидов бактериальных мембран, вызывая лизис клеток [178];
- вызывать бактерицидный эффект, не зависящий от железосвязывающей способности [179, 180].

Сродство лактоферрина к железу в 300 раз выше, чем аналогичный показатель трансферрина [181]. И все это вполне удовлетворительно объясняет присутствие лактоферрина в грудном молоке в достаточно высокой концентрации (как фактора защиты младенцев от энтеропатогенных бактерий) и использование его как фактора колонизационной резистентности энтероцитами.

Антиинфекционные свойства сырого яичного белка известны многие столетия. К народным средствам лечения диареи на Руси, помимо прочего, издавна относился сырой белок куриных яиц. И хотя основной компонент яичного белка — кональбумин (овотрансферрин) — обнаружили более ста лет назад [182], только в 40-е годы прошлого столетия выявлено (случайно) бактериостатическое действие яичного белка [183] и установлен носитель антибактериальных свойств, которым оказался железосвязывающий протеин овотрансферрин [184]. В состав молекулы кональбумина входят около 680 остатков аминокислот и олигосахаридная полимерная цепочка из десяти остатков углеводов двух типов. Каждая молекула овотрансферрина обладает двумя металл-связывающими сайтами. Металл-связывающая способность овотрансферрина относительно ионов металлов переменной валентности в наибольшей степени проявляется при взаимодействии с ионизированным железом и увеличивается при щелочных значениях показателя рН [185, 186]. Широкий спектр бактериостатической активности овотрансферрина (как и лактоферрина) подавляется в присутствии ионов железа [187]. Кональбумин при нахождении в составе яичного белка (как и лактоферрин в грудном молоке) практически не содержит железа, что и позволяет реализовывать железосвязывающий потенциал [188–190].

Задолго до обнаружения железосвязывающих белков и их бактериостатических эффектов было установлено резкое снижение содержания железа в плазме крови на фоне хронических инфекциях [191]. При нарушениях системы гомеостатирования железа в организме (при увеличении уровня свободного железа в биосредах) существенно увеличивается риск присоединения бактериальных и грибковых инфекций [192]. Удивительно, но еще в середине XIX столетия, не имея представлений о бактериальной этиологии туберкулеза, не подозревая о существовании системы гомеостатирования железа в организме человека, парижский профессор Trouseau в лекции «Истинная и ложная железодефицитная анемия» предупреждал студентов об опасности назначения препаратов железа таким больным при латентном туберкулезе [193].

При анализе данных, содержащихся в табл. 3.2, обращает на себя внимание то, что среди всех перечисленных микроорганизмов нет ни одного вида бактерий, способных формировать с организмом человека отношения мутуализма (истинного взаимовыгодного симбиоза).

Таблица 3.2

Бактерии, рост которых стимулируется железом [по 194]

Грамположительные	Грамотрицательные
<i>Bacillus</i>	<i>Acinetobacter Neisseria</i>
<i>Clostridium</i>	<i>Aeromonas Pasteurella</i>
<i>Corynebacterium</i>	<i>Alcaligenes Proteus</i>
<i>Erysipelothrix</i>	<i>Enterobacter Pseudomonas</i>
<i>Listeria</i>	<i>Escherichia Salmonella</i>
<i>Mycobacterium</i>	<i>Klebsiella Shigella</i>
<i>Staphylococcus</i>	<i>Legionella Vibrio</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>Moraxella Yersinia</i>

В связи с этим следует обратить внимание на содержание железа в питьевой воде. Сразу же оговоримся, что ВОЗ не предлагает какой-либо рекомендуемой величины содержания железа в питьевой воде по показателям здоровья, так как нет достаточно убедительных данных о негативном влиянии данного металла переменной валентности на организм человека. По органолептическим показателям содержание железа в питьевой воде в РФ и странах ЕС ограничивается уровнем 0,3 и 0,2 мг/л соответственно. Известно, что подземные воды практически во всех регионах России имеют более высокое содержание данного элемента. Чтоб убедиться в этом ответьте на вопрос: вы видели воду, которая не оставляет желтых следов (ржавых потеков) на сантехнике, учитывая то, что это явление наблюдается при содержании железа >0,3 мг/л? Вопрос явно риторический. Вместе с тем в прессе периодически появляются публикации о вредности ржавой воды (Журн. Бани и Бассейны. — 1994. — № 4; АиФ-Москва, Дайджест. — 1999. — № 37).

Считаем такую неоднозначность по проблеме присутствия железа в питьевой воде не случайной. Мы исходим из того, что в организме человека эволюционно выработались жесткие механизмы гомеостатирования уровня железа в биосредах, контролируемые ионы данного металла начиная с этапа адсорбции его из кишечного содержимого. Жесткость и надежность этих гомеостатирующих механизмов объясняется тем, что ионы железа критически важны для обеспечения активности окислительно-восстановительных ферментов и одновременно чрезвычайно опасны при их нахождении в свободном виде в биосредах организма. Кроме того, в организме млекопитающих отсутствуют активные биохимические системы экскреции ионов железа. Поэтому железо, находящееся в питьевой воде, по сути, не несет прямой угрозы для здоровья человека. Но это вовсе не означает, что «ржавая вода» при определенных условиях не способна повлиять, пусть и опосредованно, на физиологическое состояние организма.

Если исходить из твердо установленного научного факта, что ионы железа — «фактор роста» для условно- и патогенных микроорганизмов, то надо признать, что избыточное поступление железа с питьевой водой (и не только) может консервировать и усугублять тяжесть микробиологических нарушений. То есть при ненарушенном микробиологическом балансе вода с избытком железа едва ли может быть самостоятельным этиологическим фактором возникновения дисбиотического состояния; но при нарушенном микробиологическом равновесии она, по-видимому, способна посредством создания благоприятных условий для вегетирования нерезидентной микрофлоры благоприятствовать нарушению

колонизационной резистентности желудочно-кишечного тракта. К сожалению, мы не располагаем строгими доказательствами правомерности подобного видения проблемы. Но все же советы опытных гастроэнтерологов о необходимости установки фильтров дополнительной очистки воды на кухне вряд ли стоит оставлять без внимания.

Структуры рецепторных комплексов взаимораспознавания эпителиоцитов и симбионтных микроорганизмов коэволюционно адаптированы друг к другу посредством оптимизации спектров экспрессируемых эукариотическими клетками гликанов и профилей синтезируемых бактериями углеводсвязывающих белков (лектинов) и гликозидаз. Гликозилирование — наиболее часто встречаемая форма ковалентной модификации белков и липидов [194]. Гликопротеины и гликолипиды представляют собой основной компонент цитоплазматических мембран клеток млекопитающих. Пространственная структура каждого из гликанов уникальна, и это предопределяет их биологические функции [195, 196]. Структура всех клеточных макромолекул и молекулярных комплексов генетически детерминирована. Но если последовательность аминокислотных остатков полипептидных цепей прямо кодируется последовательностью триплетов азотистых оснований генов, то структура гликанов в ДНК непосредственно не зафиксирована и определяется транскрипцией и трансляцией генов гликотрансфераз, контролирующих синтез углеводных полимеров. Около 1% генома млекопитающих кодирует ферменты, контролирующие экспрессию гликанов [197]. Это, с одной стороны, делает понимание структурно-функциональной роли гликанов более трудным (самым трудным) в сравнении с другими биополимерами, а с другой — предопределяет возможность влияния различных факторов на профиль экспрессии гликанов. Тем не менее экспрессия гликанов видо- и тканеспецифична. Потрясающее разнообразие гликоконъюгатов, экспрессируемых энтероцитами, помимо селекции симбионтных микроорганизмов, обеспечивает еще и защиту против патогенов, нерезидентных микроорганизмов [198–200].

Сверх того, при контакте с патогенами эпителиальные клетки кишечника могут изменить спектр экспонируемых гликанов либо путем инактивации некоторых гликозилтрансфераз, либо посредством стимуляции активности молчаливых гликозилтрансфераз, присоединяющих дополнительные фрагменты к синтезируемым гликанам [201, 202].

Среди механизмов обеспечения колонизационной резистентности, по-видимому, значимую роль играет и способность симбионтной микрофлоры модулировать экспрессию факторов колонизационной резистентности организма хозяина — изменять спектр синтезируемых муцинов [203–205], антибактериальных пептидов [135, 206], матриксных металлопротеиназ [207, 208].

Таким образом, в поддержании колонизационной резистентности участвует множество факторов и механизмов как со стороны организма-хозяина, так и со стороны симбионтного микробиома. Но система, состоящая из множества функционально независимых активных элементов, без адаптивного управления эффективно обеспечивать микробиологическое равновесие, естественно, не способна. В связи с этим встает вопрос об управлении экспрессией факторов колонизационной резистентности как функции целенаправленного взаимодействия составных частей «суперорганизма».

Проблема координации экспрессии генов в микробной популяции уже более четырех десятилетий представляет собой актуальное и интересней-

шее направление исследований современной биологии. Все началось с попытки найти ответ на простой вопрос: почему некоторые морские бактерии (например, *Vibrio fischeri*), находясь в свободном состоянии (в виде планктона) в толще океанических вод, не способны люминесцировать, но начинают ярко светиться при обитании в определенных замкнутых экологических нишах при условии достижения критической плотности заселения [209–212]. Как симбионты, *V. fischeri* заселяют светящиеся органы кальмаров и рыб, где их содержание достигает $1 \cdot 10^9$ – $1 \cdot 10^{10}$ клеток в 1 мл, экспрессируя биолюминесцентные свойства. Поэтому еще в 1952 году было сделано предположение о том, что в процессе вегетирования микроорганизмы выделяют химическое соединение – феромон, или «автоиндуктор», который при накоплении в среде обитания сверх порогового уровня стимулирует процесс биолюминесценции [213]. Гипотеза подтвердилась через десять лет, когда была идентифицирована структура «автоиндуктора», продуцируемого *V. fischeri*. Им оказался N-3-оксогексаноилгомосеринлактон, представитель ряда N-ацилгомосеринлактонов (AHL) [214].

Изначально индукционная модель биолюминесценции у бактерий научной общественностью была воспринята прохладно, но скептицизм быстро улетучился после идентификации семейства генов, ответственных за феномен биолюминесценции, и механизма регуляции их экспрессии под влиянием AHL [215, 216]. Выяснилось, что в геноме *V. fischeri* существует оперон из семи генов (оперон *luxICDABEG*) и ген рецептора автоиндуктора (ген *luxR*). Гены *luxCDABEG* кодируют белки, необходимые для обеспечения процесса биолюминесценции, а *luxI* и *luxR* экспрессируют синтазу N-ацилгомосеринлактона и рецептор данной сигнальной молекулы соответственно. Сигнальная молекула (AHL) свободно проникает через бактериальную стенку в обоих направлениях, а AHL-рецепторы постоянно находятся во внутриклеточном пространстве (рис. 3.3).

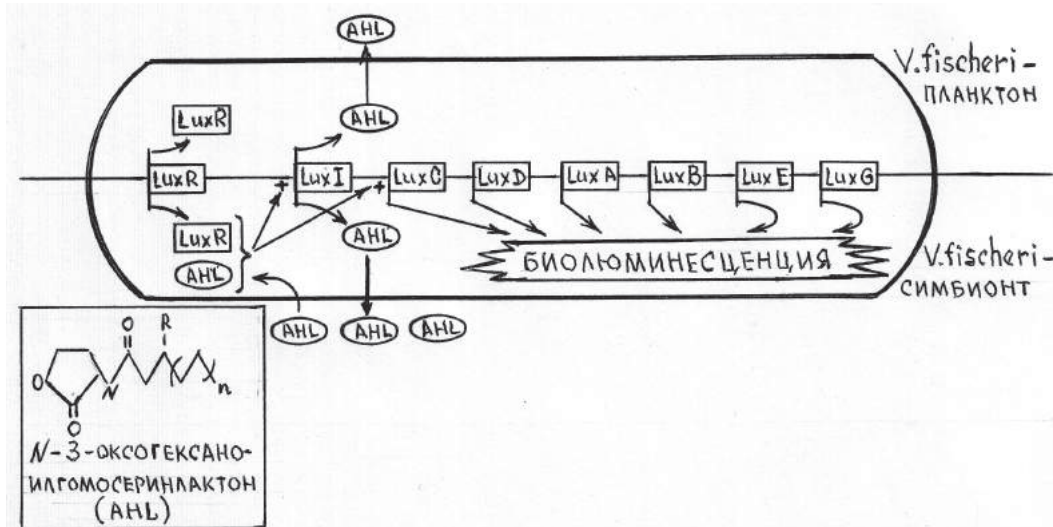


Рис. 3.3. Автоиндукционная модель биолюминесценции *V. fischeri*

Естественно, при достижении пороговой концентрации сигнальной молекулы происходит взаимодействие автоиндуктора (AHL) с рецепторной молекулой, и далее включается (через промотор) экспрессия генов оперона *ICDABEG* [217].

Биологическая целесообразность автоиндукционного механизма регуляции экспрессии генов биолюминесценции заключается в том, что он гарантированно обеспечивает включение энергорасточительного процесса люминесценции только в случае вегетирования микроорганизмов в качестве симбионтов в светящемся органе морских животных [218]. Морские животные, используя светящиеся органы в качестве эффективного средства камуфляжа, естественно, на оптимальном уровне обеспечивают симбионтов всем необходимым для их вегетирования, снимая таким образом проблему энергетических затрат микроорганизмов [219].

И хотя исследования автоиндукционной регуляции экспрессии генов начались как изучение экзотического биохимического феномена у морских бактерий, первоначально воспринимавшегося мало значимым в общеприкладном аспекте и для практической деятельности [220], в течение нескольких лет подобные системы управления экспрессией генов были обнаружены у множества бактерий [221, 222]. В частности, AHL-подобные медиаторные молекулы (отличающиеся длиной ацильной цепи) используются в качестве автоиндуктора грамотрицательными бактериями [223, 224]. Более того, мир медиаторов автоиндукционных систем микроорганизмов оказался весьма разнообразным: идентифицированы системы автоиндукции, в которых в качестве мессенджера используются производные 4,5-дигидрокси-2,3-пентандиона (общее обозначение «AI-2») [225, 226], пептиды [227] и хинолоны [228]. Установлено, что механизмы автоиндукции обеспечивают экспрессию факторов вирулентности, секрецию протеиназ, продукцию антибактериальных факторов, образование бактериальных биопленок, споруляцию, конъюгативный транспорт ДНК и т. п. Обнаруженные системы, регулирующие популяционное («социальное») поведение микроорганизмов, в середине 90-х годов прошлого столетия было предложено называть системами «чувства кворума» [229]. По мнению авторов данного термина, такое определение сразу же подчеркивает идею о том, что микроорганизмы изменяют экспрессию генов, свой метаболический статус и фенотип только в случае достижения ими определенной плотности заселения среды обитания – при соответствующем «кворуме». Это также подчеркивает «социальный» характер поведения микроорганизмов.

Новейшие молекулярно-генетические методы исследований со всей определенностью показали сложность функциональной организации систем «чувства кворума». Скорость синтеза автоиндуктора AHL контролируется не только им самим, но и автоиндукторами других систем «чувства кворума» (*VsqR*, *RsaL*, *QscR*, *GacA/RsmAZ*, *Vfr*, *relA*, *RpoS*) [230], структурными аналогами ацилгомосеринлактона (AHL), обладающими мощным ингибиторным воздействием (IC_{50} некоторых из них составляет 30 нМ) на AHL-зависимые регуляторные системы [231–233], факторами транскрипции [234] и факторами среды обитания [235]. Биологический смысл, определяющий существование столь сложной функциональной организации системы чувства кворума, заключается в том, что интеграция множества сигнальных путей регуляции экспрессии кворум-зависимых генов (таких генов более трех сотен [234]) обеспечивает микроорганизму (и микробиому) высокую чувствительность и адаптивность к условиям среды обитания.

Кроме того, содержание аутоиндуктора в среде обитания микроорганизма контролируется еще и саморегулирующимися ферментными системами деградации сигнальной молекулы — лактоназами, ацилазами [236–241]. Активность ферментных систем деградации аутоиндукторов быстро изменяется под влиянием таких факторов окружающей среды, как доступность азот- и углеводсодержащих нутриентов, осмолярность, pO_2 , окислительно-восстановительный потенциал, pH, уровень содержания железа, различные стресс-индуцирующие воздействия [242–246]. В качестве примера: активность АНЛ-ацилазы *Pseudomonas aeruginosa* при ограничении содержания ионов железа в среде обитания увеличивается более чем на порядок (рис. 3.4) [247, 248].

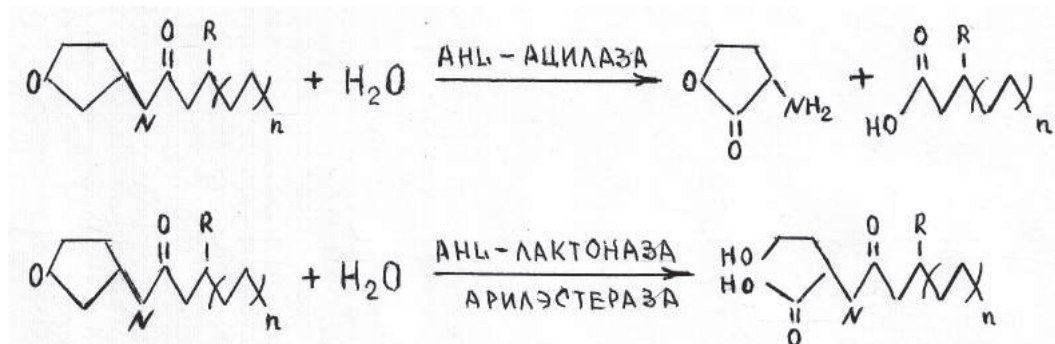


Рис. 3.4. Энзиматическая деградация N-ацилгомосеринлактонов (AHL)

Еще более усложняет «чувство кворума» микроорганизмов множественность этих систем в бактериальной клетке. Наличие нескольких аутоиндукционных сигнальных систем, управляющих экспрессией нескольких оперонов, включающих не только гены вирулентности [249, 250], но и генетический аппарат, контролирующей базисные метаболические процессы [230], считается теперь общей чертой физиологии бактерий [251].

Сигнальные системы социального поведения микроорганизмов, кроме прочего, участвуют в обеспечении колонизационной резистентности симбионтного микробиома посредством внутри- и межвидовой координации экспрессии генов. При этом аутоиндукторы систем «чувства кворума», участвуют в модуляции экспрессии и генетического арсенала эукариотических клеток организма-хозяина. Об этом косвенно свидетельствует наличие ферментов деградации АНЛ (N-ацилгомосеринлактонов) в клетках [252, 253] и крови млекопитающих [254, 255]. Способность эпителиальных клеток барьерных тканей, в частности, эпителиоцитов дыхательных путей, инактивировать мессенджеры систем социального поведения микроорганизмов, по-видимому, является важным фактором механизмов врожденного иммунитета [252].

Под влиянием бактериальных медиаторов систем «чувства кворума», экспрессируемых симбионтной микрофлорой, индуцируется синтез белка теплового шока Hsp27 в эпителиальных клетках кишечника [256]. Белок теплового шока Hsp27, накапливаясь в эпителиальных клетках, обеспечивает увеличение их резистентности, способствует колонизации кишечника симбионтными микроорганизмами [257]. Кроме того, одновременно супрессируется продук-

ция провоспалительного интерлейкина-17 иммунокомпетентными клетками кишечника, что защищает кишечник от вирулентных факторов *Helicobacter hepaticus* [258].

Мессенджеры социального поведения микроорганизмов способны оказывать глубокое влияние и на митотическую активность эпителиальных клеток кишечника. Например, медиатор «чувства кворума» 3-оксо-С12-гомосеринлактон, стимулируя экспрессию гена (rTS) антисмысловой РНК, комплементарной матричной РНК тимидилатсинтазы, способен подавлять синтез азотистого основания тимин, ограничивая тем самым пролиферативную активность эпителиальных клеток [259–261].

Проблема взаимовлияния, взаимосвязи организма хозяина и его микробиома еще более усложняется, если учесть, что микроорганизмы способны экспрессировать, помимо медиаторов QS-систем, целый ряд других физиологически активных молекул. К числу таких соединений относятся: серотонин, норадреналин, гистамин, тирамин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты, γ -аминомасляная кислота, β -аланин. Этот список продолжают пептидные и стероидные гормоны: инсулин, кальцитонин, β -эндорфин, глюкагон, гонадотропин-высвобождающий гормон, релаксин, соматостатин, тимозин $\alpha 1$, тиротропин, эстрадиол, эстроген-подобные субстанции и прогестерон; оксид азота также продуцируется микроорганизмами [262–271]. Помимо того, что микрофлора способна продуцировать пептидные, стероидные и нейроэндокринные гормоны, при соответствующих изменениях гормонального статуса организма-хозяина, микроорганизмы самым существенным образом изменяют паттерн экспрессии своего генома. Например, наличие рецепторов эстрогена у грибов *Coccidioides* и *Candida*, которые в присутствии эстрогенов обеспечивают увеличение экспрессии факторов вирулентности, помогает понять высокую восприимчивость беременных к патогенам, вызывающим молочницу [272, 273]. Эстрадиол увеличивает вирулентность и *Chlamydia trachomatis* [274]. Высокая восприимчивость пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии к воздействию инфекционных агентов (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*) объясняется прямым и опосредованным (посредством лабильности ионов железа) стимулирующим рост патогенов действием катехоламинов и их синтетических аналогов [270].

В заключение данного раздела можно сказать:

- колонизационная резистентность — функция эффективности механизмов «суперорганизма» по обеспечению постоянства (гомеостатирования) качественно-количественных показателей состояния симбионтных микробиоценозов различных биотопов;
- в формировании колонизационной резистентности синергичное, взаимодополняющее участие принимает как макроорганизм, так и его микробиом;
- симбионтная микробиота, реализуя принцип «в единстве наша сила» посредством QS-систем, синхронизирует изменения паттерна экспрессии генов, адаптируясь к условиям биотопа, и оказывает влияние на экспрессию факторов колонизационной резистентности организмом хозяина, который в свою очередь влияет на микробиоту;
- биологическая целесообразность сложности функциональной организации межбактериальных (внутри- и межвидовых) коммуникаций микробиома, по-видимому, заключается в том, что интеграция множества путей регуляции экспрессии кворум-зависимых генов (таковых насчитывается несколько сотен)

обеспечивает каждому виду микроорганизмов и микробиому в целом высокую чувствительность и адаптивность к условиям среды обитания, а в итоге — колонизационную резистентность;

— поскольку в формировании колонизационной резистентности участвуют и симбионтный микробиом, и организм хозяина (макроорганизм), коррекция микробиологических нарушений должна быть комплексной, направленной на каждую из составляющих «суперорганизма».

Надо полагать, что объем информации, формирующий глубину наших представлений о межорганизменных коммуникациях прокариот и взаимосвязи про- и эукариот, несмотря на огромный интерес исследователей к данной проблеме в течение последних десятилетий, напоминает пресловутую «верхушку айсберга». Мы только начинаем понимать «язык общения» составных частей «суперорганизма», и осознание всего объема и смысловых оттенков информационных потоков, определяющих взаимоотношение симбионтного микробиома и макроорганизма, нам пока недоступно. Но уже сейчас можно сказать, что решение проблем профилактики и терапии многих заболеваний (не только инфекционных) напрямую связано с успехами научных исследований фундаментальных аспектов функционирования «суперорганизма».

ЛИТЕРАТУРА

1. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. International Human Genome Consortium // *Nature*. — 2004. — Vol. 431 (7011). — P. 931–945.
2. Xu J., Gordon J. I. Honor thy symbionts // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2003. — Vol. 100 (18). — P. 10452–10459.
3. Butterfield N. J., Knoll A. H., Swett K. A bangiophyte red alga from the Proterozoic of arctic Canada // *Science*. — 1990. — Vol. 250 (4977). — P. 104–107.
4. McFall-Ngai M. J. Unseen forces: the influence of bacteria on animal development // *Dev. Biol.* — 2002. — Vol. 242 (1). — P. 1–14.
5. Zilber-Rosenberg I., Rosenberg E. Role of microorganisms in the evolution of animals and plants: the hologenome theory of evolution // *Fems. Microbiol. Rev.* — 2008. — Vol. 32 (5). — P. 723–735.
6. Savage D. C. Microbial ecology of the gastrointestinal tract // *Annu. Rev. Microbiol.* — 1977. — Vol. 31. — P. 107–133.
7. Berg R. D. The indigenous gastrointestinal microflora // *Trends Microbiol.* — 1996. — Vol. 4 (11). — P. 430–435.
8. Lupp C., Finlay B. B. Intestinal microbiota // *Curr. Biol.* — 2005. — Vol. 15 (7). — P. R235–R236.
9. Eckburg P. B., Bik E. M., Bernstein C. N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // *Science*. — 2005. — Vol. 308 (5728). — P. 1635–1638.
10. Rajilic-Stojanovic M., Smidt H., de Vos W. M. Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited // *Environmental Microbiol.* — 2007. — Vol. 9 (9). — P. 2125–2136.
11. Xu J., Mahowald M. A., Ley R. E. et al. Evolution of symbiotic bacteria in the distal human intestine // *PloS Biol.* — 2007. — Vol. 5 (7). — P. 156.
12. Frank D. N., St Amand A. L., Feldman R. A. et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2007. — Vol. 104 (34). — P. 13780–13785.
13. Hattori M., Taylor T. D. The human intestinal microbiome: a new frontier of human biology. *DNA Research*. 2009; 16 (1). — P. 1–12.

14. O'Hara A. M., Shanahan F. The gut flora as forgotten organ // *EMBO Reports*. 2006; 7 (7). — P. 688–693.
15. Ткаченко Е. И., Суворов А. Н. Дисбактериоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. — СПб.: СпецЛит, 2007.
16. Zoetendal E. G., von Wright A., Vilpponen-Salmela T. et al. Mucosa associated bacteria in the human gastrointestinal tract are uniformly distributed along the colon and differ from the community recovered from feces // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2002. — Vol. 68 (7). — P. 3401–3407.
17. Moal V. L.-L., 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. — Vol. 19 (2). — P. 315–337.
18. Moore W. E. C., Holdeman L. V. Human fecal flora: the normal flora of 20 Japanese-hawaiians // *Appl. Microbiol.* — 1974. — Vol. 27 (5). — P. 961–979.
19. Gronlund M. M., Lehtonen O. P., Eerola E., Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1999. — Vol. 28 (1). — P. 19–25.
20. Favier C. F., Vaughan E. E., De Vos W. M., Akkermans A. D. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2002. — Vol. 68 (1). — P. 219–226.
21. Hopkins M. J., Sharp R., Macfarlane G. T. Variation in the human intestinal microbiota with age // *Dig. Liver Dis.* — 2002. — Vol. 34 (2). — P. S12–S18.
22. Penders J., Thijs C., Vinck C. et al. Factor influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy // *Pediatr.* — 2006. — Vol. 118 (2). — P. 511–521.
23. Martin R., Langa S., Reviriego C. et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut // *J. Pediatr.* — 2003. — Vol. 143 (6). — P. 754–758.
24. Martin R., Jimenez E., Heilig H. et al. Isolation of Bifidobacteria from breast milk and assessment of bifidobacterial population by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and quantitative real-time PCR // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2009. — Vol. 75 (4). — P. 965–969.
25. Martin R., Langa S., Reviriego C. et al. The commensal microflora of human milk: new perspectives for food bacteriotherapy and probiotics // *Trends Food Sci. Technol.* — 2004. — Vol. 15 (3–4). — P. 121–127.
26. Perez P. F., Dore J., Leclerc M. et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? // *Pediatrics*. — 2007. — Vol. 119 (3). — P. e727–e732.
27. Jimenez E., Fernandez L., Maldonado A. et al. Oral administration of Lactobacillus strains isolated from breast milk as an alternative for the treatment of infectious mastitis during lactation // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2008. — Vol. 74 (15). — P. 4650–4655.
28. Rescigno M., Urbano M., Valsazina B. et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria // *Nat. Immunol.* — 2001. — Vol. 2 (4). — P. 361–367.
29. Vankerckhoven V. V., Autgaerden T. A., Huys G. et al. Establishment of the PROSAFE collection of probiotic and human lactic acid bacteria // *Microbial Ecol. Health Dis.* — 2004. — Vol. 16 (2–3). — P. 131–136.
30. Edwards C. A., Parretta A. M. Intestinal flora during the first months of life: new perspectives // *Br. J. Nutr.* — 2002. — Vol. 88 (1). — P. S11–S18.
31. Fanoro S., Chierici R., Guerrini P., Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development // *Acta Pediatr.* — 2003. — Vol. 91 (441). — P. 48–55.
32. Stark P. L., Lee A. The microbial ecology of the large bowel of breast feed and formula feed infants during the first year of life // *J. Med. Microbiol.* — 1982. — Vol. 15 (2). — P. 189–203.
33. Walker W. A. Role of nutrients and bacterial colonization in development of intestinal host defense // *J. Pediatr. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 30 (2). — P. 2–7.
34. Morelly L. Postnatal development of intestinal microflora as influenced by infant nutrition // *J. Nutr.* — 2008. — Vol. 138 (9). — P. 1791S–1795S.

35. Croft D. N. Body iron loss and cell loss from epithelia // Proc. Roy. Soc. Med. – 1970. – Vol. 63 (12). – P. 1221–1224.
36. Croft D. N., Cotton P. B. Gastro-intestinal cell loss in man. Its measurement and significance // Digestion. – 1973. – Vol. 8 (2). – P. 144–160.
37. Hopkins M. J., Sharp R., Macfarlane G. T. Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16SrRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles // Gut. – 2001. – Vol. 48 (2). – P. 198–205.
38. Hopkins M. J., Aharp R., Macfarlane G. T. Variation in human intestinal microbiota with age // Dig. Liver Dis. – 2002. – Vol. 34 (2). – P. S12–S18.
39. Edwards C. A., Parrett A. M. Intestinal flora during the first months of life: new perspectives // Br. J. Nutr. – 2002. – Vol. 88 (1). – P. S11–S18.
40. Edwards C. A. Bacterial colonisation of the infant gut, the influence of diet and its role in health // Agro. Food Industry Hi-Tech. – 2006. – Vol. 17. – P. 13–15.
41. Zoetendal E. G., Akkermans A. D. L., Akkermans-van Vliet W. M. et al. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract // Microbiol. Ecol. Health Dis. – 2001. – Vol. 13 (3). – P. 129–134.
42. Sullivan A., Edlund C., Nord C. E. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora // Lancet Infect. Dis. – 2001. – Vol. 1 (2). – P. 101–114.
43. Fang Y., Brent P. D. Probiotics as functional food in the treatment of diarrhea // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metabolic Care. – 2006. – Vol. 9 (6). – P. 717–721.
44. Ley R. E., Backhed F., Turnbough P. et al. Obesity alters gut microbial ecology // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – Vol. 102 (31). – P. 11070–11075.
45. Tatsuki T., Watanabe K., Fujimoto J. et al. Use of 16S rRNA gene-target group-specific primers for real-time PCR analysis of predominant bacteria in human feces // Appl. Environ. Microbiol. – 2004. – Vol. 70 (12). – P. 7220–7228.
46. Drasar B. S., Barrow P. A. Intestinal microbiology. – Washington, DC, USA: American Society for Microbiology. – ISBN: 0914826719. DDC: 591.132.
47. Rajilic-Stojanovic M., Smidt H., de Vos W. H. Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited // Environ. Microbiol. – 2007. – Vol. 9 (9). – P. 2125–2136.
48. Hayashi H., Sakamoto M., Benno Y. Molecular analysis of fecal microbiota in elderly individuals using 16S rRNA library and T-RFLP // Microbiol. Immunol. – 2003. – Vol. 47 (8). – P. 557–570.
49. Servin A. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens // FEMS Microbiol. Rev. – 2004. – Vol. 28 (4). – P. 405–440.
50. Roth J. Protein glycosylation in the endoplasmic reticulum and the Golgi apparatus and cell type-specificity of cell surface glycoconjugate expression: analysis by the protein A-gold and lectin gold techniques // Histochem. Cell. Biol. – 1996. – Vol. 106 (1). – P. 72–92.
51. Varki A., Cummings R., Esko J. D. et al. Essentials of glycobiology / Eds. Bertozzi C. R., Rabuka D. Structural basis of glycan diversity. – 2nd ed. – N.Y.: Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2008.
52. Bishop J. R., Gagneux P. Evolution of carbohydrate antigens – microbial forces shaping host glycomes? // Glycobiology. – 2007. – Vol. 17 (5). – P. 23R–34R.
53. Manzi A. E., Norgard-Sumnicht K., Argade S. et al. Exploring the glycan repertoire of genetically modified mice by isolation and profiling of the major glycan class and nano-NMR analysis mixtures // Glycobiology. – 2000. – Vol. 10 (7). – P. 669–689.
54. Lowe J. B., Marth J. D. A genetic approach to Mammalian glycan function // Annu. Rev. Biochem. – 2003. – Vol. 72. – P. 643–691.
55. Javaud C., Dupuy F., Maftan A. et al. The fucosyltransferase gene family: an amazing summary of the underlying mechanisms of gene evolution // Genetica. – 2003. – Vol. 118 (2–3). – P. 157–170.
56. Esko J. D., Lindahl U. Molecular diversity of heparan sulfate // J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 108 (2). – P. 169–173.

57. Harduin-Lepers A., Mollicone R., Dellanoy P., Oriol R. The animal sialyltransferases and sialyltransferase-related genes: a phylogenetic approach // Glycobiology. – 2005. – Vol. 15 (8). – P. 805–817.
58. Lindahl U., Li J. P. Interactions between heparan sulfate and proteins-design and functional implications // Int. Rev. Cell. Mol. Biol. – 2009. – Vol. 276. – P. 105–159.
59. Kotani N., Asano M., Iwakura Y., Takasaki S. Knockout of mouse beta 1, 4-galactosyltransferase-1 gene results in a dramatic shift of outer chain moieties of N-glycans from type 2 to type 1 chains in hepatic membrane and plasma glycoproteins // Biochem. J. – 2001. – Vol. 357 (Pt 3). – P. 827–834.
60. Love J. B., Marth J. D. A genetic approach to Mammalian glycan function // Annu. Rev. Biochem. – 2003. – Vol. 72. – P. 643–691.
61. Kudo T., Fujii T., Ikegami S. et al. Mice lacking α 1, 3-fucosyltransferase IX demonstrate disappearance of Lewis X structure in brain and increased anxiety-like behaviors // Glycobiology. – 2007. – Vol. 17 (1). – P. 1–9.
62. Haltiwanger R. S., Lowe J. B. Role of glycosylation in development // Annu. Rev. Biochem. – 2004. – Vol. 73. – P. 491–537.
63. Gabius H. J. Animal lectins // Eur. J. Biochem. – 1997. – Vol. 243 (3). – P. 543–576.
64. Rini J. M., Lobsanov Y. D. New animal lectin structures // Cur. Opin. Struct. Biol. – 1999. – Vol. 9 (5). – P. 578–584.
65. Animal lectins: A functional view / Vasta G. R., Ahmed H. (Eds.). – CRC Press, 2008. – 558 p.
66. Gabius H. J., Andre S., Kaltner H., Siebert H. C. The sugar code: functional lectinomics // Biochim. Biophys. Acta. – 2002. – Vol. 1572 (2–3). – P. 165–177.
67. Bedford C., Cas T., Francois I. et al. Glycomics: from glycobiology to diagnostic and therapeutics // Drug News Perspect. – 2006. – Vol. 19 (3). – P. 163–172.
68. Gilboa-Garber N., Garber N. Microbial lectin cofunction with lytic activities as a model for a general basic lectin role // FEMS Microbiol. Rev. – 1989. – Vol. 5 (3). – P. 211–221.
69. Wadstrom T., Ljungh A. Glycosaminoglycan-binding microbial proteins in tissue adhesion and invasion: key events in microbial pathogenicity // J. Med. Microbiol. – 1999. – Vol. 48 (3). – P. 223–233.
70. Perrier C., Sprenger N., Corthesy B. Glycans on secretory component participate in innate protection against mucosal pathogens // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281 (20). – P. 14280–14287.
71. Sonnenburg J. L., Xu L., Leip D. D. et al. Glycan foraging *in vivo* by an intestine-adapted bacterial symbiont // Science. – 2005. – Vol. 307 (5717). – P. 1955–1959.
72. Bersudsky M., Rosenberg P., Rudensky B., Wirguin I. Lipopolysaccharides of a *Campylobacter coli* isolate from a patient with Guillain-Barre syndrome display ganglioside mimicry // Neuromuscul. Disord. – 2000. – Vol. 10 (3). – P. 182–186.
73. Vimr E. R., Kalivoda K. A., Deszo E. L., Steenbergen S. M. Diversity of microbial sialic acid metabolism // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 2004. – Vol. 68 (1). – P. 132–153.
74. Dwarakanath A. D., Tsai H. H., Sunderland D. et al. The production of neuraminidase and fucosidase by *Helicobacter pylori*: their possible relationship to pathogenicity // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 1995. – Vol. 12 (3–4). – P. 213–216.
75. Colli W. Trans-sialidase: a unique enzyme activity discovered in the protozoan *Trypanosoma cruzi* // FASEB J. – 1993. – Vol. 7 (13). – P. 1257–1264.
76. Buckling A., Rainey P. B. Antagonistic coevolution between a bacterium and a bacteriophage // Proc. Biol. Sci. – 2002. – Vol. 269 (1494). – P. 931–936.
77. Cash H. L., Whitham C. V., Behrendt C. L., Hooper L. V. Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin // Science. – 2006. – Vol. 313 (5790). – P. 1126–1130.
78. Mukherjee S., Partch C. L., Lehotzky R. E. et al. Regulation of C-type lectin antimicrobial activity by a flexible N-terminal prosegment // J. Biol. Chem. – 2009. – Vol. 284 (8). – P. 4881–4888.

79. *Iwamori M., Shibagaki T., Nakata Y.* et al. Distribution of receptor glycolipids for Lactobacilli in murine digestive tract and production of antibodies cross-reactive with them by immunization of rabbits with Lactobacilli // *J. Biochem.* – 2009. – Vol. 146 (2). – P. 185–191.
80. *Bry L., Falk P. G., Midtvedt T., Gordon J. I.* A model of host-microbial interaction in an open mammalian ecosystem // *Science.* – 1996. – Vol. 237 (5280). – P. 1380–1383.
81. *Neuser J.-R., Granato D., Rouvet M.* et al. Lactobacillus johnsonii La1 shares carbohydrate-binding specificities with several enteropathogenic bacteria // *Glycobiology.* – 2000. – Vol.; 10 (11). – P. 1193–1199.
82. *Cheikhoyoussef A., Pogori N., Zhang H.* Antimicrobial proteinaceous compounds obtained from bifidobacteria: from production to their application // *Int. J. Food Microbiol.* – 2008. – Vol. 125 (3). – P. 215–222.
83. *Servin A. L.* Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens // *FEMS Microbiol. Rev.* – 2004. – Vol. 28 (4). – P. 405–440.
84. *De Smet K., Contreras R.* Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins // *Biotechnol. Lett.* – 2005. – Vol. 27 (18). – P. 1337–1347.
85. *Brogden K. A., Ackerman M., McCray P. B. Jr., Tack B. F.* Antimicrobial peptides and their role in host defences // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2003. – Vol. 22 (5). – P. 465–478.
86. *Kedinger M., Duluc I., Fritsch C.* et al. Intestinal epithelial-mesenchymal cell interactions // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1998. – Vol. 859. – P. 1–17.
87. *Louvard D., Kedinger M., Hauri H. P.* The differentiating intestinal epithelial cell: establishment and maintenance of functions through interactions between cellular structures. *Annu. Rev. Cell. Biol.* – 1992. – Vol. 8. – P. 157–195.
88. *Montgomery R. K., Mulberg A. E., Grand R. J.* Development of the human gastrointestinal tract: twenty years of progress // *Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 116 (3). – P. 702–731.
89. *Anderson J. M., Balda M. S., Fanning A. S.* The structure and regulation of tight junctions // *Curr. Opin. Cell. Biol.* – 1993. – Vol. 5 (5). – P. 772–778.
90. *Schneeberger E. E., Lynch R. D.* The tight junction: a multifunctional complex // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2004. – Vol. 286 (6). – P. C1213–C1228.
91. *Citi S., Cordenonsi M.* Tight junction proteins // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1998. – Vol. 1448 (1). – P. 1–11.
92. *Mitic L. L., Anderson J. M.* Molecular architecture of tight junction // *Annu. Rev. Physiol.* 1998. – Vol. 60. – P. 121–142.
93. *Aijaz S., Balda M. S., Matter K.* Tight junctions: molecular architecture and function // *Int. Rev. Cytol.* – 2006. – Vol. 248. – P. 261–298.
94. *Nagafuchi A.* Molecular architecture of adherens junctions // *Curr. Opin. Cell. Biol.* – 2001. – Vol. 13 (5). – P. 600–603.
95. *Tepass U.* Adherens junctions: new insight into assembly, modulation and function // *Bioessays.* – 2002. – Vol. 24 (8). – P. 690–695.
96. *Niessen C. M., Gottardi C. J.* Molecular components of adherens junction // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2008. – Vol. 1778 (3). – P. 562–571.
97. *Hartsock A., Nelson W. J.* Adherens and tight junctions: structure, function and connections to the actin cytoskeleton // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2008. – Vol. 1778 (3). – P. 660–669.
98. *Matter K., Balda M. S.* Functional analysis of tight junctions // *Methods.* – 2003. – Vol. 30 (3). – P. 228–234.
99. *Tsukita S., Furuse M., Itoh M.* Multifunctional strands in tight junctions // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2001. – Vol. 2 (4). – P. 285–293.
100. *Förster C.* Tight junctions and the modulation of barrier function in disease. *Histochem. Cell. Biol.* – 2008. – Vol. 130 (1). – P. 55–70.
101. *Shin K., Fogg V. C., Margolis B.* Tight junctions and cell polarity // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* – 2006. – Vol. 22. – P. 207–235.
102. *Ganz T.* Epithelia: not just physical barriers // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol. 99 (6). – P. 3357–3358.

103. *Lievin-Le Moal V., Servin A. L.* The front line of enteric host defense against unwelcome intrusion of harmful microorganisms. – P. micins, antimicrobial peptides, and microbiota. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006. – Vol. 19 (2). – P. 315–337.
104. *Corfield A. P., Myerscough N., Longman R.* et al. Mucins and mucosal protection in the gastrointestinal tract. – P. new prospects for mucins in the pathology of gastrointestinal disease // *Gut.* – 2000. – Vol. 47. – P. 589–594.
105. *Dharmani P., Strivastava V., Kisson-Singh V., Chadee K.* Role of intestinal mucins in innate host defense mechanisms against pathogens // *J. Innate Immun.* – 2009. – Vol. 1 (2). – P. 123–135.
106. *Deplancke B., Gaskins H. R.* Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – Vol. 73 (6). – P. 1131S–1141S.
107. *Alexander C., Rietschel E. T.* Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity. *J. Endotoxin Res.* – 2001. – Vol. 7 (3). – P. 167–202.
108. *McNamara N., Basbaum C.* Signaling networks controlling mucin production in response to Gram-positive and Gram-negative bacteria // *Glycoconj.* – 2001. – Vol. 18 (9). – P. 715–722.
109. *Theodoropoulos G., Carraway K. L.* Molecular signaling in the regulation of mucins // *J. Cell. Biochem.* – 2007. – Vol. 102 (5). – P. 1103–1116.
110. *Lemjabbar H., Basbaum C.* Platelet-activating factor receptor and ADAM10 mediate responses to Staphylococcus aureus in epithelial cells // *Nat. Med.* – 2002. – Vol. 8 (1). – P. 41–46.
111. *Dekker J., Rossen J. W., Buller H. A., Einerhand A. W.* The MUC family: an obituary. *Trends Biochem. Sci.* – 2002. – Vol. 27 (3). – P. 126–131.
112. *Habte H. H., Mall A. S., de Beer C.* et al. The role of crude human saliva and purified salivary MUC5B and MUC7 mucins in the inhibition of Human Immunodeficiency Virus type I in an inhibition assay // *Virology.* – 2006. – Vol. 3. – P. 99.
113. *Moncada D. M., Kammanadiminti S. J., Chadee K.* Mucin and Toll-like receptors in host defense against intestinal parasites // *Trends Parasitol.* – 2003. – Vol. 19 (7). – P. 305–311.
114. *Vinall L. E., Hill A. S., Pigny P.* et al. Variable number tandem repeat polymorphism of the mucin genes located in the complex on 11p15.5 // *Human Genet.* – 1998. – Vol. 102 (3). – P. 357–366.
115. *Herrmann A., Davies J. R., Lindell G.* et al. Studies on the «insoluble» glycoprotein complex from human colon. – P. identification of reduction-insensitive MUC2 oligomers and C-terminal cleavage // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274 (22). – P. 15828–15836.
116. *Corfield A. P., Wagner S. A., Clamp J. R.* et al. Mucin degradation in the human colon. – P. production of sialidase, sialate O-acetyltransferase, N-acetylneuraminidase, arylesterase, and glycosulfatase activities by strains of fecal bacteria // *Infect. Immun.* – 1992. – Vol. 60 (10). – P. 3971–3978.
117. *Moncada D., Keller K., Chadee K.* Entamoeba histolytica-secreted products degrade colonic mucin oligosaccharides // *Infect. Immun.* – 2005. – Vol. 73 (6). – P. 3790–3793.
118. *Moncada D., Chadee K.* Production, structure, and function of gastrointestinal mucins // *Blaser M. J. (Ed.) Infections of the gastrointestinal tract.* Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2002. – P. 57–79.
119. *Macfarlane S., Woodmansey E. J., Macfarlane G. T.* Colonization of mucin by human intestinal bacteria and establishment of biofilm communities in a two-stage continuous culture system // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2005. – Vol. 71 (11). – P. 7483–7492.
120. *Andrianifahanana M., Moniaux N., Batra S. K.* Regulation of mucin expression: mechanistic aspects and implications for cancer and inflammatory diseases // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2006. – Vol. 1765 (2). – P. 189–222.
121. *Schrager J., Oates M. D. G.* Relation of human gastrointestinal mucus to disease states // *Br. Med. Bull.* – 1978. – Vol. 34 (1). – P. 79–82.
122. *Slomiany B. L., Murty V. L., Piotrowski J.* et al. Glycosulfatase activity of Helicobacter pylori towards gastric mucin // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1992. – Vol. 183 (2). – P. 506–513.

123. *Belley A., Keller K., Gottke M.* et al. Intestinal mucins in colonization and host defense against pathogens // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* — 1999. — Vol. 60 (4). — P. 10–15.
124. *Lamblin G., Degroote S., Perini J. M.* et al. Human airway mucin glycosylation: a combinatory of carbohydrate determinants which vary in cystic fibrosis // *Glycoconj. J.* — 2001. — Vol. 18 (9). — P. 661–684.
125. *Pilbrow S. J., Hertzog P. J., Pingzower G. D., Linnane A. W.* Expression of large intestinal mucin antigen (LIMA) epitopes in the normal and neoplastic gastrointestinal tract // *J. Pathology.* — 1993. — Vol. 169 (3). — P. 361–373.
126. *Henry S. M.* Molecular diversity in the biosynthesis of GI tract glycoconjugates. A blood group related chart of microorganism receptors // *Transfus. Clin. Biol.* — 2001. — Vol. 8 (3). — P. 226–230.
127. Classification of blood group systems (<http://jove.prohosting.com/~scarfex/blood/groups.html>). This website includes only 26 systems — 3 more were added by ISBT in 2004.
128. *Новиков И. И.* Аппендикс. Большая медицинская энциклопедия. — М.: Советская энциклопедия, 1975. — Т. 2. — С. 101–102.
129. *Lidell M. E., Moncada D. M., Chadee K., Hansson G. E.* Entamoeba histolytica cysteine proteases cleave the MUC2 mucin in its C-terminal domain and dissolve the protective colonic mucus gel // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2006. — Vol. 103 (24). — P. 9298–9303.
130. *Laboisse C., Jarry A., Branka J. E.* et al. Recent aspects of the regulation of intestinal mucus secretion // *Proc. Nutr. Soc.* — 1996. — Vol. 55 (1B). — P. 259–264.
131. *Jutunen M., Kirjavainen P. V., Ouwehand A. C.* et al. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during Rotavirus infection // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* — 2001. — Vol. 8 (2). — P. 293–296.
132. *Peterson D. A., McNulty N. P., Guruge J. L., Gordon J. I.* IgA response to symbiotic bacteria as mediator of gut homeostasis // *Cell. Host Microbe.* — 2007. — Vol. 2 (5). — P. 328–339.
133. *Ayabe T., Satchell D. P., Wilson C. L.* et al. Secretion of microbicidal α -defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria // *Nat. Immunol.* — 2000. — Vol. 1 (2). — P. 113–118.
134. *Mastroianni J. R., Ouellette A. J.* Alpha-defensins in enteric innate immunity. — P. functional Paneth cell alpha-defensins in mouse colonic lumen // *J. Biol. Chem.* — 2009. — Vol. 284 (41). — P. 27848–27856.
135. *Hooper L. V., Stappenbeck T. S., Hong C. V., Gordon J. I.* Angiogenins: a new class of microbicidal proteins involved in innate immunity // *Nat. Immunol.* — 2003. — Vol. 4 (3). — P. 269–273.
136. *Tello-Montoliu A., Patel J. V., Lip G. Y. H.* Angiogenin: a review of the pathophysiology and potential clinical applications // *J. Thromb. Haemost.* — 2006. — Vol. 4 (9). — P. 1864–1874.
137. *Cash H. L., Whitham C. V., Behrendt C. L., Hooper L. V.* Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin // *Science.* — 2006. — Vol. 313 (5790). — P. 1126–1130.
138. *Mukherjee S., Partch C. L., Lehotzky R. E.* et al. Regulation of C-type lectin antimicrobial activity by a flexible N-terminal prosegment // *J. Biol. Chem.* — 2009. — Vol. 284 (8). — P. 4881–4888.
139. *Sonnenburg J. L., Chen C. T., Gordon J. I.* Genomic and metabolic studies of the impact of probiotics on a model gut symbiont and host // *LPoS Biol.* — 2006. — Vol. 4 (12). — P. e413.
140. *Brandl K., Plitas G., Schnabl B.* et al. MyD88-mediated signals induce the bacterial lectin REGIII γ and protect mice against intestinal *Listeria monocytogenes* infection // *J. Exp. Med.* — 2007. — Vol. 204 (8). — P. 1891–1900.
141. *Kobayashi K. S., Chamaillard M., Ogura Y.* et al. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in intestinal tract // *Science.* — 2005. — Vol. 307 (5710). — P. 731–734.
142. *Ogura Y., Lala S., Xin W.* et al. Expression of NOD2 in Paneth cells: a possible link to Crohn's ileitis // *Gut.* — 2003. — Vol. 52 (11). — P. 1591–1597.
143. *Raqib R., Sarker P., Bergman P.* et al. Improved outcome in shigellosis associated with butyrate induction of an endogenous peptide antidiotics // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2006. — Vol. 103 (24). — P. 9178–9183.

144. *Schauber J., Dorschner R. A., Coda B.* et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117 (3). — P. 803–811.
145. *Adams J. S., Hewison M.* Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity // *Nat. Rev. Endocrin.* — 2008. — Vol. 4 (2). — P. 80–90.
146. *Foster S. L., Hargreaves D. C., Medzhitov R.* Gene-specific control of inflammation by TLR-induced chromatin modifications // *Nature.* — 2007. — Vol. 447 (7147). — P. 972–978.
147. *Bates J. M., Akerlund J., Mittge E., Gueillemin K.* Intestinal alkaline phosphatase detoxifies lipopolysaccharide and prevents inflammation in zebrafish in response to the gut microbiota // *Cell Host Microbe.* — 2007. — Vol. 2 (6). — P. 371–382.
148. *Goldberg R. F., Austen W. G., Zhang X.* et al. Intestinal alkaline phosphatase is a gut mucosal defense factor maintained by enteral nutrition // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2008. — Vol. 105 (9). — P. 3551–3556.
149. *Kelly D., Campbell J. I., King T. R.* et al. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR gamma and RelA // *Nat. Immunol.* — 2004. — Vol. 5 (1). — P. 104–112.
150. *Adachi M., Kurotani R., Morimura K.* et al. PPAR γ in colonic epithelial cells protects against experimental inflammatory bowel disease // *Gut.* — 2006. — Vol. 55 (8). — P. 1104–1113.
151. *Are A., Aronsson L., Wang S.* et al. Enterococcus faecalis from newborn babies regulate endogenous PPAR gamma activity and IL-10 levels in colonic epithelial cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2008. — Vol. 105 (6). — P. 1943–1948.
152. *Serhan C. N.* Lipoxins and novel aspirin-triggered 15-epi-lipoxins (ATL): a jungle of cell-cell interactions or a therapeutic opportunity? // *Prostaglandins.* — 1997. — Vol. 53 (2). — P. 107–137.
153. *Serhan C. N.* Novel eicosanoid and docosanoid mediators: resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2005. — Vol. 8 (2). — P. 115–121.
154. *Gewirtz A. T., Neish A. S., Madara J. L.* Mechanisms of active intestinal inflammation and potential down-regulation via lipoxins // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2002. — Vol. 507. — P. 229–236.
155. *Fiorucci S., Wallace J. L., Mencarelli A.* et al. A beta-oxidation-resistant lipoxin A4 analog treats hapten-induced colitis by attenuating inflammation and immune dysfunction // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 101 (44). — P. 15736–15741.
156. *Canny G., Levy O., Furuta G. T.* et al. Lipid mediator-induced expression of bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) in human mucosal epithelia // *Proc. Natl. Acad. Sci. Usa.* — 2002. — Vol. 99 (6). — P. 3902–3907.
157. *Weiss J., Elsbach P., Olsson H.* Purification and characterization of a potent bactericidal and membrane active protein from the granules of human polymorphonuclear leukocytes // *J. Biol. Chem.* — 1978. — Vol. 253 (8). — P. 2664–2672.
158. *Weersink A. J., van Kessel K. P., van den Tol M. E.* et al. Human granulocytes express a 55-kDa lipopolysaccharide-binding protein on the cell surface that is identical to the bactericidal/permeability-increasing protein // *J. Immunol.* — 1993. — Vol. 150 (1). — P. 253–263.
159. *Dentener M. A., Francot G. J., Buurman W. A.* Bactericidal/permeability-increasing protein, a lipopolysaccharide-specific protein on the surface of human peripheral blood monocytes // *J. Infect.* — 1996. — Vol. 173 (1). — P. 252–255.
160. *Calafat J., Janssen H., Tool A.* et al. The bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) is present in specific granules of human eosinophils // *Blood.* — 1998. — Vol. 91 (12). — P. 4770–4775.
161. *Reichel P. H., Seeman C., Csernok E.* et al. Bactericidal/permeability-increasing protein is expressed by human dermal fibroblasts and upregulated by interleukin 4 // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* — 2003. — Vol. 10 (3). — P. 473–475.

162. Schumann R. R., Leong S. R., Flaggs G. W. et al. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein // *Science*. – 1990. – Vol. 249 (4975). – P. 1429–1431.
163. Gazzano-Santoro H., Parent J. B., Grinna L. et al. High-affinity binding of the bactericidal/permeability-increasing protein and a recombinant amino-terminal fragment to the lipid A region of lipopolysaccharide // *Infect. Immunol.* – 1992. – Vol. 60 (11). – P. 4754–4761.
164. Beamer L. J., Carroll S. F., Eisenberg D. Crystal structure of human BPI and two bound phospholipids at 2, 4 angstrom resolution // *Science*. – 1997. – Vol. 276 (5320). – P. 1861–1864.
165. Mannion B. A., Weiss J., Elsbach P. Separation of sublethal and lethal effects of polymorphonuclear leukocytes on *Escherichia coli* // *J. Clin. Invest.* – 1990. – Vol. 86 (2). – P. 631–641.
166. US Patent 5348942.
167. Weiss J. Purification and assay of bactericidal/permeability-increasing protein // *Methods Enzymol.* – 1994. – Vol. 236. – P. 173–196.
168. Levy O. Therapeutic potential of the bactericidal/permeability-increasing protein // *Expert Opin. Invest. Drugs*. – 2002. – Vol. 11 (2). – P. 159–167.
169. Levy O., Ooi C. E., Weiss J. et al. Individual and synergistic effects of rabbit granulocyte proteins on *Escherichia coli* // *J. Clin. Invest.* – 1994. – Vol. 94. – P. 672–682.
170. Canny G. O., McCormick B. M. Bacteria in the intestine, helpful residents or enemies from within // *Infect. Immun.* – 2008. – Vol. 76 (8). – P. 3360–3373.
171. Hancock R. E., Rozek A. Role of membranes in the activities of antimicrobial cationic peptides // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2002. – Vol. 206 (2). – P. 143–149.
172. Dathe M., Wieprecht T. Structural features of helical antimicrobial peptides: their potential to modulate activity on model membranes and biological cells // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1999. – Vol. 1462 (1–2). – P. 71–87.
173. Hancock R. E., Patrzykat A. Clinical development of cationic antimicrobial peptides: from natural to novel antibiotics // *Curr. Drug Targets Infect. Disord.* – 2002. – Vol. 2. – P. 79–83.
174. Sanchez L., Calvo M., Brock J. H. Biological role of lactoferrin // *Arch. Dis. Child.* – 1992. – Vol. 67 (5). – P. 657–661.
175. Baker E. N., Baker H. M. Molecular structure, binding properties and dynamics of lactoferrin // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2005. – Vol. 62 (22). – P. 2531–2539.
176. Levay P. F., Viljoen M. Lactoferrin: a general review // *Haematologica.* – 1995. – Vol. 80 (3). – P. 252–267.
177. Lagan A. L., Melley D. D., Evans T. W., Quinland G. J. Pathogenesis of the systemic inflammatory syndrome and acute lung injury: role of iron mobilization and decompartmentalization // *Am. J. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2008. – Vol. 294 (2). – P. L161–L174.
178. Farnaud S., Evans R. W. Lactoferrin – a multifunctional protein with antimicrobial properties // *Mol. Immunol.* – 2003. – Vol. 40 (7). – P. 395–405.
179. Xanthos M. Immune protection of human milk // *Biol. Neonate.* – 1998. – Vol. 74 (2). – P. 121–133.
180. Odell E. W., Sarra R., Foxworthy M. et al. Antibacterial activity of peptides homologous to a loop region in human lactoferrin // *FEBS Lett.* – 1996. – Vol. 382. – P. 175–178.
181. Mazurier J., Spik G. Comparative study of the iron-binding properties of human transferrin. Complete and sequential iron saturation and desaturation of the lactotransferrin // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1980. – Vol. 629 (2). – P. 399–408.
182. Osborne T. B., Campbell G. F. The protein constituents of egg white // *Am. J. Chem. Soc.* – 1900. – Vol. 22. – P. 422–450.
183. Schade A. L., Caroline L. Raw hen egg white and the role of iron in growth inhibition of *Shigella dysenteriae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, and *Saccharomyces cerevisiae* // *Science*. – 1944. – Vol. 100 (2584). – P. 14–15.

184. Alderton G. Ward W. H., Fevold H. L. Identification of the bacteria-inhibiting, iron-binding protein of egg white as conalbumin // *Arch. Biochem.* – 1946. – Vol. 11. – P. 9–13.
185. Board R. G. The microbiology of the hen's egg // *Adv. Appl. Microbiol.* – 1969. – Vol. 11. – P. 245–281.
186. Bezkorovainy A. Biochemistry of nonheme iron. – N. Y.: Plenum, 1980. – P. 127–206.
187. Oram J., Reiter B. Inhibition of bacteria by lactoferrin and other iron-chelating agents // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1968. – Vol. 170 (3). – P. 351–365.
188. Fransson G.-B., Lonnerdal B. Iron in human milk // *J. Pediatr.* – 1980. – Vol. 96 (3). – P. 380–384.
189. Weinberg E. D. Iron withholding: a defense against infection and neoplasia // *Physiol. Rev.* – 1984. – Vol. 64 (1). – P. 65–102.
190. Ong S. T., Ho J. Z. S., Ho B., Ding J. L. Iron-withholding strategy in innate immunity // *Immunol.* – 2006. – Vol. 211 (4). – P. 295–314.
191. Locke A., Main E. R., Rosback D. D. The copper and non-hemoglobinous iron contents of the blood serum in disease // *J. Clin. Invest.* – 1932. – Vol. 11. – P. 527–542.
192. Weinberg E. D., Miklossy J. Iron withholding: a defense against disease // *J. Alzheimer's Dis.* – 2008. – Vol. 13 (4). – P. 451–463.
193. Trousseau A. True and false chlorosis. Lectures on Clinical Medicine. – Philadelphia, PA: Lippincott and Blakiston, 1872. – Vol. 5. – P. 95–117.
194. Dwek R. A. Glycobiology: toward understanding the function of sugars // *Chem. Rev.* – 1996. – Vol. 96. – P. 683–720.
195. Sharon N., Lis H. Carbohydrates in cell recognition // *Scientific Am.* – 1993. – Vol. 286 (1). – P. 82–89.
196. Helenius A., Aebi M. Intracellular functions of N-linked glycans // *Science*. – 2001. – Vol. 291 (5512). – P. 2364–2369.
197. Love J. B., Marth J. D. A genetic approach to mammalian glycan function // *Annu. Rev. Biochem.* – 2003. – Vol. 72. – P. 643–691.
198. Gagneux P., Varki A. Evolutionary consideration in relating oligosaccharide diversity to biological function // *Glycobiology.* – 1999. – Vol. 9 (8). – P. 747–755.
199. Dennis J. W., Granovsky M., Warren C. E. Protein glycosylation in development and disease // *Bioessays.* – 1999. – Vol. 21 (5). – P. 412–421.
200. Bishop J. R., Gagneux P. Evolution of carbohydrate antigen-microbial forces shaping host glycomes? // *Glycobiology.* – 2007. – Vol. 17 (5). – P. 23R–34R.
201. Xu H., Storch T., Yu M. et al. Characterization of the human Forssman synthetase gene // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274 (41). – P. 29390–29398.
202. Ohtsubo K., Marth J. D. Glycosylation in cellular mechanisms of health and disease // *Cell.* – 2006. – Vol. 126 (5). – P. 855–867.
203. Mack D. R., Ahrne S., Hyde L. et al. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells *in vitro* // *Gut.* – 2003. – Vol. 52 (6). – P. 827–833.
204. Khailava L., Dvorak K., Arganbright K. M. et al. *Bifidobacterium bifidum* improves intestinal integrity in a rat model of necrotizing enterocolitis // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2009. – Vol. 297 (5). – P. G940–G949.
205. Otte J.-M., Podolsky D. K. Functional modulation of enterocytes by gram-positive and gram-negative microorganisms // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2004. – Vol. 286 (4). – P. G613–G626.
206. Wang G., Feng Y., Wang Y. et al. *Bifidobacterium* cell wall proteins induced beta-defensin 2 mRNA expression in human intestinal epithelial cells // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2003. – Vol. 34 (4). – P. 622–624.
207. Wilson C. L., Ouellette A. J., Satchell D. P. et al. Regulation of intestinal alpha-defensin activation by the metalloproteinase matrilysin in innate host defense // *Science*. – 1999. – Vol. 286 (5437). – P. 113–117.

208. Lopez-Boado Y. S., Wilson C. L., Hooper L. V. et al. Bacterial exposure induces and activates matrilysin in mucosal epithelial cells // *J. Cell. Biol.* – 2000. – Vol. 148 (6). – P. 1305–1315.
209. Greenberg E. P. Quorum sensing in gram-negative bacteria // *ASM News.* – 1997. – Vol. 63. – P. 371–377.
210. Hastings J. W., Greenberg E. Quorum sensing: the explanation of a curious phenomenon reveals a common characteristics of bacteria // *J. Bacteriol.* – 1999. – Vol. 181 (9). – P. 2667–2668.
211. Farghaly A. H. Factors influencing the growth and light production of luminous bacteria // *J. Cell. Physiol.* – 1950. – Vol. 36 (2). – P. 165–183.
212. Nealson K. H., Platt T., Hastings J. W. Cellular control of the synthesis and activity of the bacterial luminescence system // *J. Bacteriol.* – 1970. – Vol. 104 (1). – P. 313–322.
213. Harvey E. N. Bioluminescence. – N. Y.: Academic Press Inc., 1952. – 649 p.
214. Eberhard A., Burlingame A. L., Eberhard C. et al. Structural identification of autoinducer of *Photobacterium fischeri* luciferase // *Biochem.* – 1981. – Vol. 20 (9). – P. 2444–2449.
215. Engebrecht J., Nealson K., Silverman M. Bacterial bioluminescence: isolation and genetic analysis of functions from *Vibrio fischeri* // *Cell.* – 1983. – Vol. 32 (3). – P. 773–781.
216. Engebrecht J., Silverman M. Identification of genes and gene products necessary for bacterial bioluminescence // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1984. – Vol. 81 (13). – P. 4154–4158.
217. Kaplan H. B., Greenberg E. P. Diffusion of autoinducer is involved in regulation of the *Vibrio fischeri* luminescence system // *J. Bacteriol.* – 1985. – Vol. 163 (3). – P. 1210–1214.
218. Stabb E. Shedding light on the bioluminescence «paradox» // *ASM News.* – 2005. – Vol. 71 (5). – P. 223–229.
219. Jones B. W., Nishiguchi M. K. Counterillumination in the Hawaiian bobtail squid, *Euprymna scolopes* (Mollusca; Cephalopoda) // *Mar. Biol.* – 2004. – Vol. 144 (6). – P. 1151–1155.
220. Nealson K. // Dunny G., Winans S. C. (Eds.) Cell-cell signaling in bacteria. American Society for Microbiology. – Washington, DS. 1999. – P. 227–289.
221. De Kievit T. R., Iglewski B. H. Bacterial quorum sensing in pathogenic relationships // *Infect. Immun.* – 2000. – Vol. 68 (9). – P. 4839–4849.
222. Waters C. M., Bassler B. L. Quorum sensing: cell-to-cell communication in bacteria // *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* – 2005. – Vol. 21. – P. 319–346.
223. Fuqua W. C., Eberhard A. // Dunny G., Winans S. C. (Eds.) Cell-cell signaling in bacteria. American Society for Microbiology. – Washington, DS, 1999. – P. 211–230.
224. Manefield M., Turner S. L. Quorum sensing in context: out of molecular biology and into microbial ecology // *Microbiology.* – 2002. – Vol. 148 (12). – P. 3762–3764.
225. Miller S. T., Xavier K. B., Campagna S. R. et al. *Salmonella typhimurium* recognizes a chemically distinct form of the bacterial quorum-sensing signal AI-2 // *Mol. Cell.* – 2004. – Vol. 15 (5). – P. 677–687.
226. Schauder S., Shokat K., Surette M. G., Bassler B. L. The LuxS family of bacterial autoinducers: biosynthesis of a novel quorum-sensing signal molecule // *Mol. Microbiol.* – 2001. – Vol. 41 (2). – P. 463–467.
227. Lyon G. J., Novick R. P. Peptide signaling in *Staphylococcus aureus* and other gram-positive bacteria // *Peptides.* – 2004. – Vol. 25 (9). – P. 1389–1403.
228. Pesci E. C., Milbank J. B., Pearson J. P. et al. Quinolone signaling in the cell-cell communication system of *Pseudomonas aeruginosa* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1999. – Vol. 96 (20). – P. 11229–11234.
229. Fuqua W. C., Winans S. C., Greenberg E. P. Quorum sensing in bacteria: the LuxR-LuxI family of cell-density-responsive transcript regulators // *J. Bacteriol.* – 1994. – Vol. 176 (2). – P. 269–275.
230. Schuster M., Greenberg E. P. A network of network: quorum sensing gene regulation in *Pseudomonas aeruginosa* // *Int. J. Microbiol.* – 2006. – Vol. 296 (2–3). – P. 73–81.

231. Müh U., Schuster M., Heim R. et al. Novel *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing inhibitors identified in an ultra-high-throughput screen // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2006. – Vol. 50 (11). – P. 3674–3679.
232. Bjarnsholt T., Givskov M. Quorum-sensing blockade as a strategy for enhancing host defences against bacterial pathogens // *Phil. Trans. R. Soc. B.* – 2007. – Vol. 362 (1483). – P. 1213–1222.
233. Pan J., Ren D. Quorum sensing inhibitors: a patent overview // *Exp. Opin. Therap. Patents.* – 2009. – Vol. 19 (11). – P. 1581–1601.
234. Schuster M., Greenberg E. P. Early activation of quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* reveals the architecture of a complex regulon // *BMS Genomics.* – 2007. – Vol. 8. – P. 287.
235. Overhage J., Campisano A., Bains M. et al. Human host defense peptide LL-37 prevents biofilm formation // *Infect. Immun.* – 2008. – Vol. 76 (9). – P. 4176–4182.
236. Zhang H.-B., Wang L.-H., Zhang L.-H. Genetic control of quorum-sensing signal turnover in *Agrobacterium tumefaciens* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol. 99 (9). – P. 4638–4643.
237. Uroz S., Oger P. M., Chapelle E. et al. A *Rhodococcus qsdA*-encoded enzyme defines a novel class of large-spectrum quorum-quenching lactonases // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2008. – Vol. 74 (5). – P. 1357–1366.
238. White C. E., Finan T. M. Quorum quenching in *Agrobacterium tumefaciens*: chance or necessity? // *J. Bacteriol.* – 2009. – Vol. 191 (4). – P. 1123–1125.
239. Huang J. J., Petersen A., Whiteley M., Leadbetter J. R. Identification of QuiP, the product of gene PA1032, as the second acyl-homoserine lactone acylase of *Pseudomonas aeruginosa* PA01 // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2006. – Vol. 72 (2). – P. 1190–1197.
240. Sio C. F., Otten L. G., Cool R. H. et al. Quorum quenching by an N-acyl-homoserine lactone acylase from *Pseudomonas aeruginosa* PA01 // *Infect. Immun.* – 2006. – Vol. 74 (3). – P. 1673–1682.
241. Papaioannou E., Wahjudi M., Nadal-Jimenez P. et al. Quorum-quenching acylase reduces the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* in *Caenorhabditis elegans* infection model // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2009. – Vol. 53 (11). – P. 4891–4897.
242. Surette M. G., Bassler B. L. Regulation of autoinducer production in *Salmonella typhimurium* // *Mol. Microbiol.* – 1999. – Vol. 31 (2). – P. 585–595.
243. DeLisa M. P., Valdes J. J., Bentley W. E. Quorum signaling via AI-2 communicates the «Metabolic burden» associated with heterologous protein expression in *Escherichia coli* // *Biotechnol. Bioeng.* – 2001. – Vol. 75 (4). – P. 439–450.
244. DeLisa M. P., Valdes J. J., Bentley W. E. Mapping stress-induced changes in autoinducer AI-2 production in chemostat-cultivated *Escherichia coli* K-12 // *J. Bacteriol.* – 2001. – Vol. 183 (9). – P. 2918–2928.
245. Wen Z. T., Burne R. A. LuxS-mediated signaling in *Streptococcus* mutants is involved in regulation of acid and oxidative stress tolerance and biofilm formation // *J. Bacteriol.* – 2004. – Vol. 186 (9). – P. 2682–2691.
246. Sewald X., Saum S. H., Palm P. et al. Autoinducer-2-producing protein LuxS a novel salt- and chloride-induced protein in the moderately halophilic bacterium *Holobacillus holophilus* // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2007. – Vol. 73 (2). – P. 371–379.
247. Ochsner U. A., Wilderman P. J., Vasil A. I., Vasil M. L. Genechip expression analysis of the iron starvation response in *Pseudomonas aeruginosa*: identification of novel pyoverdine biosynthesis gene // *Mol. Microbiol.* – 2002. – Vol. 45 (5). – P. 1277–1287.
248. Oglesby A. G., Farrow J. M., Lee J.-H. et al. The influence of iron on *Pseudomonas aeruginosa* physiology: a regulatory link between iron and quorum sensing // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283 (23). – P. 15558–15567.
249. Winzer K., Williams P. Quorum sensing and the regulation of virulence gene expression in pathogenic bacteria // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2001. – Vol. 291 (2). – P. 131–143.

250. Popat R., Crusz S. A., Diggle S. P. The social behaviours of bacterial pathogens // *Br. Med. Bull.* — 2008. — Vol. 87 (1). — P. 63-75.
251. Dunn A. K., Stabb E. V. Beyond quorum sensing: the complexities of prokaryotic parliamentary procedures // *Anal. Bioanal. Chem.* — 2007. — Vol. 387 (2). — P. 391-398.
252. Chun C. K., Ozer E. A., Wels M. J. et al. From the cover: inactivation of a *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing signal by human airway epithelia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 1-1 (10). — P. 3587-3590.
253. Ozer E. A., Pezzulo A., Shih D. M. et al. Human and murine paraoxonase 1 are host modulators of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing // *FEMS Microbiol. Lett.* — 2005. — Vol. 253 (1). — P. 29-37.
254. Yang F., Wang L.-H., Wang J. et al. Quorum quenching enzyme activity is widely conserved in the sera of mammalian species // *FEBS Lett.* — 2005. — Vol. 579 (17). — P. 3713-3717.
255. Stolz D. A., Ozer E. A., Zabner J. The paraoxonases: their role in disease development and xenobiotic metabolism (Proteins and cell regulation. vol. 6.) // Springer Netherlands. — 2008. — P. 307-319.
256. Fujiya M., Musch M. W., Nakagawa Y. et al. The *Bacillus subtilis* quorum-sensing molecule CSF contributes to intestinal homeostasis via OCTN2, a host cell membrane transporter // *Cell Host Microbe.* — 2007. — Vol. 1 (4). — P. 299-308.
257. Tao Y., Drabik K. A., Waypa T. S. et al. Soluble factors from *Lactobacillus GG* activate MAPKs and induce cytoprotective heat shock proteins in intestinal epithelial cells // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2006. — Vol. 290 (59). — P. C1018-C1030.
258. Mazmanian S. K., Round J. L., Kasper D. L. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease // *Nature.* — 2008. — Vol. 453 (7195). — P. 620-625.
259. Dolnick R., Wu Q., Angelino N. J. et al. Enhancement of 5-fluorouracil sensitivity by rTS signaling mimic in H630 colon cancer cells // *Cancer Res.* — 2005. — Vol. 65 (13). — P. 5917-5924.
260. Oliver C. M., Schaefer A. L., Greenberg E. P., Sufirin J. R. Microwave synthesis and evaluation of phenacyl-homoserine lactones as anticancer compounds that minimally activate quorum sensing pathways in *Pseudomonas aeruginosa* // *J. Med. Chem.* — 2009. — Vol. 52 (6). — P. 1569-1575.
261. Chu J., Dolnick B. J. Natural antisense (rTS α) RNA induces site-specific cleavage of thymidylate synthase mRNA // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2002. — Vol. 1587 (2). — P. 183-193.
262. Успенский Ю. П., Балухова Е. В. Патоморфоз тревожного расстройства у больных с дисбиозом кишечника. Лечащий врач. 2009. — Vol. 10. <http://www.1vrach.ru/doctore/2009/07/1046059/>
263. Дубинин А. Б., Бабин В. Н., Раевский П. М. Трофологические, регуляторные связи кишечной микрофлоры и макроорганизма (к патогенезу СРК) // *Клин. мед.* — 1991. — Vol. 7. — P. 24-27.
264. Олескин А. В., Ботвинко И. В., Кировская Т. А. Микробная эндокринология и биополитика // *Вестн. Московск. Универ. Сер. «Биология».* — 1998. — Vol. 4. — P. 3-10.
265. Олескин Ф. В., Ботвинко И. В., Цавкелова Е. А. Колониальная организация и межклеточная коммуникация у микроорганизмов // *Микробиология.* — 2000. — Vol. 69 (3). — P. 309-327.
266. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. — Т. I-II. — М.: ГРАНТЪ, 1998.
267. Everest P. Stress and bacteria: microbial endocrinology // *Gut.* — 2007. — Vol. 56 (8). — P. 1037-1038.
268. Freestone P. P. E., Lyte M., Neal C. P. et al. The mammalian neuroendocrine hormone norepinephrine supplies iron for bacterial growth in the presence of transferrin or lactoferrin // *J. Bacteriol.* — 2000. — Vol. 182 (21). — P. 6091-6096.

269. Freestone P. P., Lyte M. Microbial endocrinology: experimental design issues in the study of inter-kingdom signalling in infectious disease // *Adv. Appl. Microbiol.* — 2008. — Vol. 64. — P. 75-105.
270. Lyte M., Freestone P. Microbial endocrinology comes of age: microorganisms interact with host endocrine systems, augmenting disease processes and possibly playing a role in development // *Microbe.* — 2009. — Vol. 4 (4). — P. 169-175.
271. Clavel T., Henderson G., Alpert C.-A. et al. Intestinal bacterial communities that produce active estrogen-like compounds enterodiol an enterolactone in humans // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2005. — Vol. 71 (10). — P. 6077-6085.
272. Drutz D. J., Hupper M., Sun S. H., McGuire W. L. Human sex hormones stimulate the growth and maturation of *Coccidioides immitis* // *Infect. Immun.* — 1981. — Vol. 32 (2). — P. 897-907.
273. Fidel P. L. Jr., Cutright J., Steel C. Effects of reproductive hormones on experimental vaginal candidiasis // *Infect. Immun.* — 2000. — Vol. 68 (2). — P. 651-657.
274. Kaushic C., Zhou F., Murdin A. D., Wira C. R. Effects of estradiol and progesterone on susceptibility and early immune responses to *Chlamydia Trachomatis* infection in the female reproductive tract // *Infect. Immun.* — 2000. — Vol. 68 (7). — P. 4207-4216.

ГЛАВА 4. ИММУНОГЕННАЯ РОЛЬ СИМБИОНТОВ: СТИМУЛЯЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ, СТИМУЛЯЦИЯ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА, В ТОМ ЧИСЛЕ ВЫРАБОТКИ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

Коэволюция (совместная эволюция живых существ, взаимодействующих в экосистеме [1]) симбионтных прокариот и эукариотических организмов сформировала сигнальные системы прямой и обратной связи не только между самими прокариотами, но и между ними и клеточными элементами покровных тканей, иммунной системой организма хозяина [2–5]. Симбионтная микрофлора желудочно-кишечного тракта млекопитающих оказывает самое существенное влияние на формирование функциональной полноценности их иммунной системы. Например, у животных-гнотобионтов на фоне дефицита массы лимфоидной ткани в значительной степени ослаблена иммунореактивность. И только после интродукции симбионтов показатели состояния врожденного и приобретенного иммунитета достигают уровня нормы [6–8]. То есть присутствие кишечной микробиоты необходимо для становления и поддержания функциональной полноценности гуморальной и клеточной составляющих иммунной системы желудочно-кишечного тракта. Адекватность физиологических реакций лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником — GALT-системы (gut-associated lymphoid tissue — GALT: пейеровы бляшки, лимфатические фолликулы, лимфоциты и клетки мезентеральных лимфатических узелков), определяется симбионтами [7, 9–12]. Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта человека, общая площадь которой достигает двух сотен метров [13], представляет собой самую обширную поверхность в организме, контактирующую с факторами внешней среды. Безопасность этих контактов с носителями антигенов обеспечивает GALT-система, отвечающая на воздействие антигенных детерминант стимуляцией соответствующих Т- и В-лимфоцитов, изменением уровней и спектров экспрессируемых цитокинов и иммуноглобулинов. GALT-система — самый большой и мощный орган иммунной системы, содержащий почти две трети массы лимфатических образований организма [14–16]. Поэтому очень важна функция специфических механизмов иммунной толерантности, обеспечивающих адекватную избирательность реакций GALT при контакте с антигенными компонентами пищи, аутохтонными и аллохтонными микроорганизмами.

На фоне отсутствия симбионтной микрофлоры ослаблены такие системные функции GALT, как фагоцитарная активность макрофагов, экспрессия иммуноглобулинов и иммунотолерантность к пищевым продуктам и симбионтам [6, 7, 9–11, 17, 18]. Современный стиль жизни в экономически развитых странах, отличающийся высокими стандартами гигиены, характеризуется и резким ограничением обсемененности продуктов питания различными микроорганизмами (в сравнении с тем, что люди получали в палеолите) [19]. Такое положение вещей, как ни странно на первый взгляд, не способствует формированию полноценного симбионтного микробиоценоза ЖКТ и, как следствие, не обеспечивает оптимальной активности адекватно функционирующей иммунной системы кишечника. Функциональная неполноценность GALT в таких случаях может проявляться аллергией на различные компоненты пищевых продуктов, гиперреактивностью относительно бактерий-ком-

менсалов, сопровождающейся воспалительным повреждением кишечника и аутоиммунными реакциями [18, 19]. То есть при длительно существующем микробиологическом дисбалансе нарушается способность иммунной системы кишечника распознавать присутствие и дифференцированно реагировать на антигенные детерминанты фрагментов пищевых продуктов, симбионтных и патогенных микроорганизмов. Поэтому в качестве одной из актуальных проблем современной микробиологии выступает совокупность вопросов, связанных с механизмами толерантности иммунной системы кишечника относительно резидентной микрофлоры при одновременном сохранении высокой реактивности против нерезидентных микроорганизмов и роли симбионтной микробиоты в поддержании столь деликатного баланса.

Противоинфекционная защита организма млекопитающих обеспечивается системами врожденного и приобретенного (адаптивного) иммунитета. Врожденная иммунореактивность, опосредуемая макрофагами и дендритными (звездчатыми) клетками, представляет собой первую линию защиты (быстрой стереотипной реакции) против инфекционных агентов (простейших, бактерий и вирусов). Система врожденного иммунитета распознает и отличает микроорганизмы от биологических структур собственных тканей с помощью ограниченного числа образ-(патоген)-распознающих рецепторов PRRs (pattern-recognition receptors — PRRs). Характерные черты PRRs:

- способность детектировать определенные биологические структуры, получившие название — патоген-ассоциированные молекулярные образы — PAMPs (pathogen-associated molecular patterns — PAMPs), которые крайне значимы для жизнедеятельности микроорганизма и, следовательно, эволюционно консервативны;
- эволюционная консервативность PRRs — наличие однотипных рецепторов у растений, насекомых и млекопитающих;
- PRRs экспрессируются конститутивно и обеспечивают распознавание патогена независимо от цикла развития последнего;
- структурно-функциональная организация PRRs детерминирована генетически, рецепторы данного типа экспрессируются на всех макрофагах и дендритных клетках независимо от иммунной памяти;
- различные PRRs взаимодействуют с различными PAMPs, активируют специфические сигнальные пути, ведущие к формированию разнообразных защитных реакций [20].

Общепринятой классификации патоген-распознающих рецепторов (PRRs) пока нет, но условно их можно разделить на три группы:

1. Секретируемые PRRs — циркулирующие в сосудистом русле белки (например, С-реактивный белок; манноза-связывающий лектин), способные соединяться с PAMPs поверхности многих патогенов. Взаимодействие секретируемых PRRs со специфическими структурами клеточной стенки инфекционных агентов сопровождается активацией каскада комплемента, ведущей к опсонизации патогена и его быстрому фагоцитированию [21–25].

2. Рецепторы, стимулирующие фагоцитоз. Данный тип PRRs фагоцитирующих клеток, распознающих маннозу, глюкозу и заряженные (несущие электрический заряд) лиганды, обеспечивает прикрепление соответствующих лигандов к цитоплазматической мембране фагоцитов и последующий захват в фагосому патогена или апоптотической клетки без вовлечения в процесс внутриклеточных сигнальных каскадов [26–29].

3. Сигнальные PRRs. Это семейство патоген-распознающих рецепторов включает мембраносвязанные (трансмембранные) Toll-подобные и цитоплазматические NOD-подобные рецепторы. Внутриклеточные сигнальные каскады, инициируемые при взаимодействии соответствующих лигандов с Toll- и NOD-подобными рецепторами, реализуются посредством стимуляции экспрессии генов различных цитокинов [30–34].

Предметом интенсивных исследований в последние годы были механизмы регулирования иммунного ответа организма млекопитающих на присутствие аутохтонных и аллохтонных кишечных бактерий. Среди наиболее впечатляющих достижений последнего десятилетия в области иммунологии следует отметить установление молекулярных механизмов распознавания микроорганизмов [35]. Стало очевидным, что для поддержания микробиологического равновесия в кишечнике наиболее значимы плазмомембранные (Toll-подобные) и цитозольные (NOD-подобные) сигнальные патоген-распознающие рецепторы специализированных клеток GALT и энтероцитов. Эти рецепторы, помимо прочего, участвуют и в регулировании интенсивности антигенспецифического адаптивного иммунного ответа [36–38].

История открытия сигнального комплекса TLR (toll-like receptor — TLR) началась в 1985 году, когда немецкий биолог К. Нюсляйн-Фольхард обнаружив личинок-мутантов мушки-дрозофилы с недоразвитой вентральной частью тела, воскликнула: «Das war ja toll!» (Это — странно!). Эпитет toll («странный») позднее получил в качестве названия ген, ответственный за данную мутацию [39]. А в 1996 году выяснилось, что toll-ген ответственен не только за морфогенез (дорсовентральную поляризацию) при эмбриональном развитии, но и за устойчивость дрозофилы против грибковой инфекции [40]. В 1997 году Руслан Меджитов и Чарльз Дженуэй (Йельский университет) обнаружили толл-подобный гомологичный ген у млекопитающих [41]. Наконец, в самом конце XX столетия (1998–1999 гг.) выяснилось, что лигандом для данного рецептора является липополисахарид клеточной стенки грамотрицательных бактерий [42, 43]. Эти ранние работы позволили в последующем идентифицировать целое семейство мембраносвязанных TLR (TLR1–TLR13), определить их функцию как патоген-распознающих рецепторов, чувствительных к липидам, липопротеинам, белкам, гликанам, нуклеиновым кислотам и играющих главную роль в инициации ответа системы врожденного иммунитета [44].

В исследованиях последних лет показано, что помимо нахождения на плазматической мембране клеток, рецепторы семейства TLR могут локализоваться и в цитозоле на внутренней поверхности эндосом или лизосом. Однако для распознавания PAMPs в цитозоле клеток имеются и специализированные детекторные системы. К числу цитозольных PRRs относятся RLRs (retinoic acid-inducible gene-1 (RIG-1) like receptors) и NLRs (nucleotide-binding oligomerization domain (NOD) like receptors) антиген-распознающие системы.

RLRs относятся к семейству РНК-хеликаз (хеликазы — класс энзимов, разделяющих цепи двухцепочечной ДНК или внутримолекулярные связи в молекулах РНК, используя энергию АТФ или ГТФ [45]), обладающих способностью специфически идентифицировать в цитозоле клеток РНК вирусной природы и координировать экспрессию противовирусных программ [46]. Сенсоры NLRs представляют собой большое семейство внутриклеточных патоген-распознающих рецепторов, некоторые из которых (NOD1, NOD2, NALP3) хорошо охарактеризованы [47]. NOD1 и NOD2 распознают в цитозоле наличие бактериальных продуктов, а NALP3

способен детектировать множество антигенных стимулов и формировать мультибелковый комплекс NALP3-инфламмасому, которая активирует каспазу-1, стимулирует экспрессию цитокинов семейства IL-1, IL-18 [48–54]. Двухцепочечная ДНК вирусного и бактериального происхождения также распознается цитозольными рецепторами, что стимулирует продукцию интерферона [55, 56]. В последнее время в качестве цитозольных сенсоров чужеродной ДНК идентифицированы TLR9 эндосом, ДНК-зависимый активатор интерферон-регулирующего фактора (DAI) и ДНК-чувствительный протеин HIN200 инфламмасом [57]. В дополнение к патоген-ассоциированным антигенным детерминантам, патоген-распознающие рецепторы (TLRs, NLRs, RLRs и, возможно, другие неидентифицированные) системы врожденного иммунитета способны стимулировать иммунный ответ и на присутствие эндогенных модифицированных макромолекул. По-видимому, адекватность, осуществляемой патоген-распознающими рецепторами, сортировки лигандов по принципу «свой-чужой» тесно связана с патогенезом аутоиммунных и хронических заболеваний.

Наружная поверхность клеточной стенки большинства микроорганизмов (патогенных и симбионтных) в качестве основного структурного элемента декорирована полимерами углеводов (капсульными полисахаридами и О-антигенами липополисахарида), которые, обладая антигенными свойствами, определяют тип взаимодействия прокариот и организма млекопитающих. Спектр бактериальных полисахаридов весьма разнообразен: *E. coli*, например, синтезирует, по меньшей мере, 173 различных О-антигена и 103 вида капсульных гликополимеров. В большинстве случаев бактериальные гены, вовлеченные в синтез определенного полисахарида, сгруппированы в кластер или один оперон, и их экспрессия может модулироваться факторами окружающей среды [58].

Предполагается, что биологическая целесообразность наличия полисахаридов на наружной поверхности клеточной стенки прокариот и одноклеточных эукариот (некоторых штаммов дрожжей) обусловлена присутствием отрицательно заряженных ионогенных групп (карбоксильных, ацетильных, фосфатных) или цвиттерионным характером (в случае присутствия и отрицательно, и положительно заряженных групп) гликанов. Наличие электрических зарядов на гликополимерной цепи ориентирует молекулы полимеров в пространстве, позволяет микроорганизмам захватывать из растворов соединения, несущие положительный заряд, дипольный момент и регулировать водный режим [59].

При всем видовом многообразии кишечной микробиоты, в ее составе численно преобладают представители двух таксономических групп: грамположительные *Firmicutes* и грамотрицательные *Bacteroidetes* [60]. А симбионтные отношения между представителями резидентной кишечной микрофлоры и организмом млекопитающих в значительной степени ассоциированы именно с гликанами. И это не вызывает удивления потому, что детектирование полисахаридов как жизненно важных и консервативных поверхностных клеточных структур про- и эукариот — филогенетически наиболее древний механизм инициации иммунных реакций.

Стратегия формирования симбионтных (мутуалистических) отношений

1. Формирование биологического барьера, механически ограничивающего прямой физический контакт резидентных микроорганизмов с энтероцитами. Барьерную функцию выполняет муциновая слизь, покрывающая слоем толщиной в несколько сотен микрометров эпителиальную выстилку толстой кишки. Этот слой слизи состоит из двух частей: одна из которых прочно прикреплена к плазма-

тической мембране эпителиальных клеток и плотно упакована за счет ковалентных связей между молекулами муцина (плотный слой), а другая, расположенная над первой, проницаема для бактерий, текучая (рыхлый слой). Соотношение толщины слоев 50 : 100 мкм у мышей (100 : 700 мкм у крыс [61]), молекулярный состав их один и тот же: основной структурный элемент в обоих случаях представлен молекулой муцина MUC2. Луминальная поверхность и рыхлая часть муцинового геля обильно заселены симбионтными микроорганизмами, а его плотная часть трудно проницаема для бактерий и в значительной степени исключает контакт симбионтов с эпителиальными клетками [62]. Слой муциновой рыхлой слизи, играя и роль смазки, теряет фрагмент за фрагментом с луминальной поверхности при перистальтике и утилизируется как энергетический материал симбионтной микрофлорой [63], тем не менее, в физиологических условиях всегда имеет примерно одинаковую толщину. То есть убыль структурного материала рыхлого слоя восполняется поступлением MUC2 из плотного слоя. При этом плотно упакованный муциновый гель трансформируется в рыхло упакованный. Механизм такой трансформации пока не установлен. По-нашему мнению, это превращение обеспечивается за счет радиального градиента окислительно-восстановительного потенциала (редокс-потенциала) в просвете кишечника, когда по мере увеличения и достижения определенного уровня величины восстановительных значений Eh происходит восстановление (распад) дисульфидных связей между молекулами муцина. Естественно, что разрушение трехмерной пространственной сетки дисульфидных связей в муциновой слизи сопровождается изменением ее физико-химических свойств.

О физиологической значимости барьерной функции муциновой слизи однозначно свидетельствуют экспериментальные данные: отсутствие защитного слоя слизи у животных при нокауте гена *Muc2* (*Muc2*^{-/-}-животные) [62], изменения данного гена при мутациях [64] сопровождаются воспалением толстой кишки и возникновением злокачественных новообразований. Следует отметить, что некоторые симбионтные бактерии (*Bacteroides thetaiotaomicron*) генерируют сигнал, увеличивающий экспрессию мРНК $\alpha 1,2$ фукозилтрансферазы в эпителиоцитах кишечника и, следовательно, увеличивающий экспрессию фукозилированных гликополимеров на плазматической мембране эпителиальных клеток [65]. Более того, симбионтные микроорганизмы стимулируют синтез молекул муцина и формирование слизисто-гелевого барьера в кишечнике [66–69].

2. Адаптирование профилей гликополимеров, синтезируемых симбионтами и эпителием кишечника. Биологическое значение бактериальных капсулярных полисахаридов, спектр которых изменяется при взаимодействии микроорганизма с организмом млекопитающего-хозяина, для формирования симбионтных отношений стало оцениваться только в последнее время [70]. Гликополимеры млекопитающих отличаются разнообразием, сложностью структурной организации и зависимостью их экспрессии от периода развития организма [71]. В постнатальном периоде развития организма млекопитающих профиль гликанов, синтезируемых эпителиальными клетками кишечника, смещен в сторону олигосахаридных цепей, оканчивающихся остатком сиаловой кислоты [71]. По мере взросления в спектре гликополимеров начинают преобладать фукозилированные гликаны [65, 71, 72] в результате увеличения экспрессии фукозилтрансфераз (рис. 4.1) [65, 72].

Следует заметить, что переключения на декорирование концов гликополимерных цепей остатком фукозы не наблюдается у гнотобионтных животных [65].

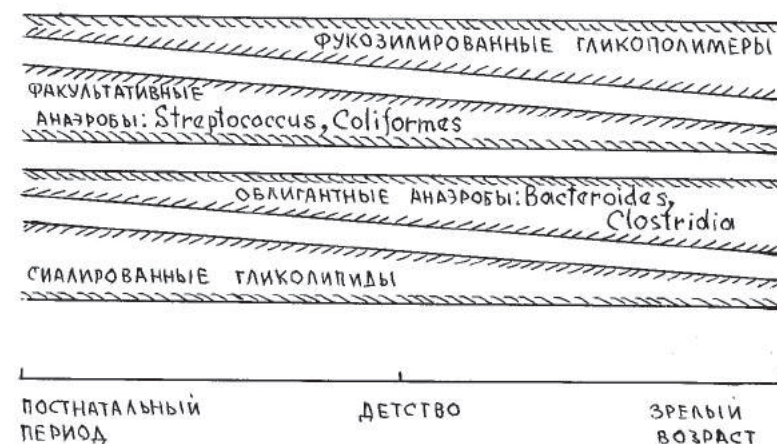


Рис. 4.1. Возрастная динамика симбионтной микробиоты желудочно-кишечного тракта и экспрессии полисахаридов эпителием кишечника

Программа фукозилирования гликанов, экспрессируемых эпителием кишечника, супрессирована у безмикробных животных. Но она может быть реиницирована в любой момент постнатального развития млекопитающих посредством колонизации желудочно-кишечного тракта симбионтной микрофлорой. Более того, для индуцирования продукции фукозилированных полисахаридов слизистой пищеварительного тракта достаточно инокуляции в кишечник гнотобионтов даже единственного вида симбионтных грамотрицательных бактерий — *Bacteroides thetaiotaomicron* [65, 73]. Однако бактерии-мутанты, не метаболизирующие фукозу в силу генетического дефекта, утрачивают и способность индуцировать программу фукозилирования в эпителиальной выстилке организма хозяина [73]. Обеспечение сахаролитических симбионтов на ранних стадиях развития млекопитающих питательным субстратом (создание конкурентных преимуществ), когда полисахариды растительного происхождения (пищевые волокна) в желудочно-кишечный тракт еще не поступают, безусловно, способствует формированию устойчивого микробиома кишечника [74].

Остатки L-фукозы полисахаридов муциновой слизи, отщепляемые секретруемыми симбионтными бактериоидами фукозидазами, в последующем, естественно, абсорбируются бактериями посредством пермеаз L-фукозы. И помимо утилизации в качестве энергетического субстрата, они могут инкорпорироваться (после конвертирования в активную форму — ГТФ-фукозу) в состав капсулярных полисахаридов или бактериальных гликопротеинов [75]. Декорируя капсульные полисахариды и гликопротеины обильно предоставляемой эпителием кишечника L-фукозой, симбионты синхронизируют данный процесс с экспрессией фукозилированных гликанов эпителием кишечника. Вероятно, это один из механизмов обеспечения иммунотолерантности — молекулярная мимикрия антигенных детерминант цитоплазматических мембран клеток хозяина. Бактероиды, утратившие в результате мутации способность камуфлировать капсульную поверхность остатками L-фукозы, теряют колонизационную резистентность [75–78].

Симбионтные бактериоиды экспрессируют весьма обширный спектр поверхностных гликанов. Например, *B. fragilis* синтезирует восемь различных капсульных полисахаридов [79], внеклеточный полисахарид [80] и множество гликопротеинов [75]. Способность синтезировать широкий перечень гликоконъюгатов — общее свойство симбионтных бактериоидов [81–83]. Для обеспечения синтеза гликополимерных цепей экспрессируется около восьми десятков гликозилтрансфераз, и 4% бактериального генома предназначено для регулирования процессов гликозилирования [78].

Используя тактику «фазовых вариаций», бактериоиды (например, *B. fragilis*) способны самым кардинальным образом изменять метаболический статус и фенотип поверхностных полисахаридов [58]. Фазовыми вариациями называются обратимые переключения экспрессии поверхностных полисахаридов и белков (молекул, несущих антигенные детерминанты), которые происходят с несопоставимо большей скоростью, чем средняя скорость мутаций в геноме [84]. Существуют эпигенетические и генетические механизмы фазовых вариаций. В результате действия генетических механизмов изменяется последовательность определенных участков цепочки ДНК гена или его регуляторных элементов. При этом «правильное» («on»-позиция) или «неправильное» («off»-позиция) расположение геномных элементов определяет возможность или невозможность транскрипции генов биосинтеза того или иного гликополимера [79].

До недавнего времени считалось, что генетические перестройки, обуславливающие фазовые вариации, являются случайными событиями, никак не контролируемые сигналами внешней среды. Однако накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что направленность фазовых вариаций предопределяется и контролируется факторами внешней среды: осмотическим давлением, температурой и величиной pH, наличием разветвленных аминокислот (особенно лейцина и аланина), а также N-ацетилнейраминовой (сиаловой) кислоты, N-ацетилглюкозамина [85–88] и, вероятно, величиной окислительно-восстановительного потенциала микроокружения. Воздействие условий внешнего окружения на механизмы фазовых вариаций опосредуется рядом клеточных факторов. К таким факторам относятся: ДНК гиразы — регулируют суперспирализацию ДНК; Lrp белок (leucine-responsive protein — Lrp) — взаимодействует с аланином, лейцином, изолейцином и валином; IHF (integration host factor) и ProS факторы — регуляторы экспрессии стресс-индуцируемых генов; алармон ppGpp — гуанозина тетра- и пентафосфат, вторичный мессенджер, который синтезируется при пищевом стрессе [85, 89–92].

Такая генетическая пластичность симбионтов позволяет им адаптироваться и вегетировать как во внешней среде, так и в кишечном микроокружении. Поскольку N-ацетилнейраминовая (сиаловая) кислота и N-ацетилглюкозамин высвобождаются клетками млекопитающих в ходе защитных реакций, постольку они несут для бактерий сигнал о том, что те находятся в среде, в которой на микроорганизмы будут действовать специфический иммунный ответ (иммуноглобулины). Вероятно, что этот сигнал и механизмы реализации фазовых вариаций позволяют симбионтам экспрессировать иммунотолерантный фенотип и оказывать иммуномодулирующее воздействие на организм хозяина.

3. «Дискриминантный анализ» микробиоты. Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта находится в постоянном контакте не только с симбионтной, но и с патогенной микрофлорой. Для обеспечения микроэкологического благополучия в таких условиях, иммунная система кишечника должна обладать необхо-

димым уровнем иммунореактивности относительно патогенов при сохранении иммунотолерантности к резидентным микроорганизмам [93]. Патоген-ассоциированные молекулярные характеристики (образы) — PAMPs — симбионтных бактерий, включая *Bacteroides*, *Bifidobacterium* и *Eubacterium*, еще не определены, и не очень понятно, почему комменсалы не индуцируют провоспалительную реакцию со стороны GALT [94, 95]. Вместе с тем энтероциты могут быть относительно мало чувствительны к поверхностным антигенам симбионтов при отсутствии соответствующих Toll-подобных рецепторов на их плазматической мембране или каких-то компонентов данных сигнальных комплексов. Действительно, эпителиальные клетки ворсинок кишечника обильно экспрессируют на цитоплазматической мембране TLR3 и TLR5 и очень мало содержат TLR2, TLR4 и MD2, CD14 (MD2 и CD14 — корецепторы TLR4, обеспечивающие связывание и распознавание липополисахарида рецепторным комплексом CD14/TLR4/DD2 [96]) [97, 98]. Интересная деталь: сенсоры липополисахарида TLR2 и TLR4 экспрессируются на энтероцитах крипт, но по мере продвижения эпителиальных клеток в направлении к вершине ворсинок они исчезают [99]. Отсутствие TLR2, TLR4 и MD-2, CD14 и, возможно, других сенсорных комплексов на плазматической мембране эпителиальных клеток ЖКТ может быть принято в качестве объяснения ареактивности кишечника к липополисахариду и грамотрицательным симбионтам [97, 99, 100]. В качестве иллюстрации — иммунная гиперреактивность толстой кишки, обусловленная гиперэкспрессией TLR4 на плазматической мембране колоноцитов, наблюдается у больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника [101]. Однако наличие TLR5 и TLR3 на мембране энтероцитов, локализованных на ворсинках, позволяет им сохранять реактивность относительно жгутиковых бактерий (наличие флагелл — общий признак патогенных микроорганизмов) и ДНК-энтеровирусов [98, 99]. Кроме того, эпителиальные клетки кишечника экспрессируют высокий уровень ингибиторного белка Toll-рецепторов Tollip (Toll-like receptor inhibitory protein), который подавляет трансдукцию сигнального каскада с рецепторов TLR2 и TLR4, предотвращая развитие воспалительной реакции при контакте с симбионтной микрофлорой [100]. При нарушении экспрессии Tollip, т. е. при дефиците данного ингибитора, формируется хроническое воспаление толстой кишки [102].

В поддержании иммунотолерантного статуса кишечника относительно симбионтной микрофлоры участвуют не только плазмомембранные патоген-распознающие рецепторы энтероцитов, но и их цитоплазматические NOD2-сенсоры. Роль этой рецепторной системы (NOD2-рецепторы обеспечивают распознавание фрагментов бактериальных пептидогликанов, в частности, мурамилдипептида — компонента бактериальной стенки грамотрицательных и грамположительных бактерий [103]) в гомеостатировании кишечного микробиоценоза долгое время, по-видимому, недооценивалась. Экспрессия NOD2 в энтероцитах зависит от присутствия симбионтной микрофлоры в кишечнике — резко супрессирована у животных-гнотобионтов, но вновь восстанавливается после их перехода в состояние зубиоза [104]. Специфическая стимуляция NOD2, особенно в комбинации со стимуляцией других патоген-распознающих рецепторов (PRRs), сопровождается:

— реакцией выделения цитокинов, необходимых для реализации срочных защитных реакций в кишечнике [105, 106]; однако хроническое воздействие лигандов на данный цитозольный рецептор сопровождается формированием толерантности к бактериальным антигенам [107];

– супрессией продукции цитокинов Th1-лимфоцитами [108];
– стимуляцией экспрессии α -дефензинов и других антимикробных пептидов [109–111].

На фоне нокаута гена *Nod2* (*Nod2*^{-/-}-мыши) увеличивается численность симбионтной микрофлоры в кишечнике. В то же время в составе кишечной микробиоты наблюдается вегетирование патогенных микроорганизмов. Все это происходит в результате снижения бактерицидного потенциала слизистой оболочки кишечника (супрессия продукции дефензинов) [104].

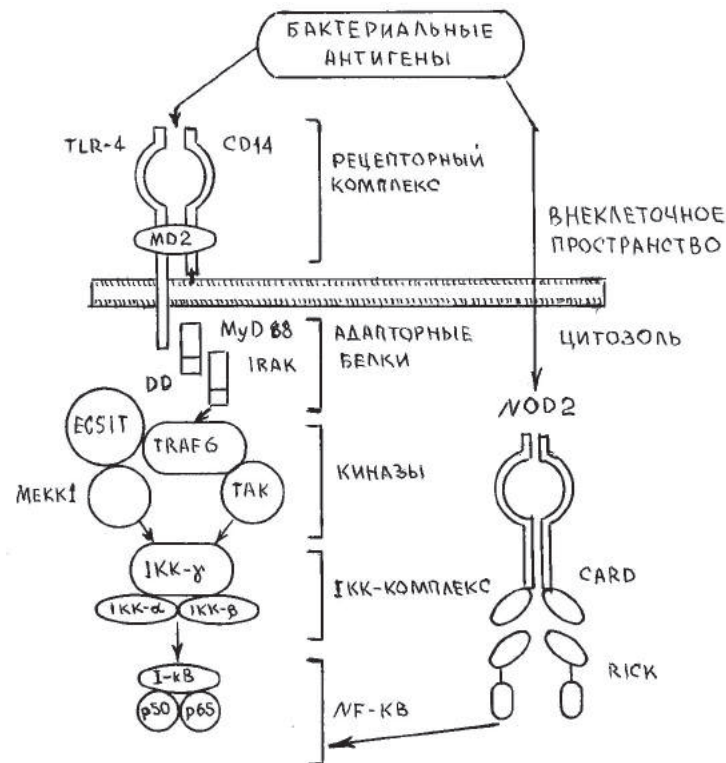


Рис. 4.2. TLR-4 и NOD2-сигнальные пути. Подобие и различие

Таким образом, TLR- и NOD2-сенсорные системы кишечника (рис. 4.2) способны достаточно тонко анализировать качественно-количественное состояние кишечного микробиоценоза и посредством модулирующих воздействий изменять спектр микроорганизмов, обитающих в желудочно-кишечном тракте. Нам не встретилось публикаций об ассоциированности этих сенсорных систем с продукцией секреторного иммуноглобулина, но вполне вероятно, что в последующих исследованиях эта связь будет выявлена.

4. Дискриминантная элиминация микроорганизмов.

Одна из интригующих проблем современной микробиологии: каким образом иммунная система млекопитающих, обладая способностью эффективно подавлять избыточный рост резидентных микроорганизмов, обеспечивает

дифференцированность иммунных реакций относительно симбионтных и патогенных бактерий? Гомеостатирование композиционного разнообразия при сохранении функциональной стабильности кишечного микробиоценоза предполагает не только участие в поддержании микробиологического равновесия различных эффекторов систем врожденного и приобретенного иммунитета, но и наличие многообразных сигнальных путей прямой и обратной связи, особой структурно-функциональной организации слизистой оболочки кишечника.

Весьма значима роль системы адаптивного иммунитета в поддержании микробиологического благополучия. Слизистая оболочка кишечника обладает уникальной, экстремально сложной иммунной системой, в состав которой входит множество иммунокомпетентных клеточных популяций: IgA-продуцирующие плазматические клетки, $\alpha\delta$ T- и $CD4^+$ T-лимфоциты TH1- и TH2-фенотипов, IL-17-продуцирующие клетки (TH17-клетки), T-регуляторные лимфоциты (Treg-клетки), IL-22 экспрессирующие клетки подобные натуральным киллерам (NK-22-клетки) [112]. Наиболее обильно среди клеточных популяций адаптивной иммунной системы кишечника представлены плазматические IgA-продуцирующие клетки. А сам секреторный иммуноглобулин A (sIgA) играет наиболее значимую роль как в регулировании микробиологического баланса (композиции и характера кишечной микрофлоры), так и в защите от патогенных микроорганизмов [113–116].

Функции и свойства sIgA:

– sIgA после трансцитоза через эпителиальные клетки удерживается гликополимерами муциновой слизи (резервуар sIgA), где связывает бактерии/вирусы, предотвращая их контакт с цитоплазматической мембраной энтероцитов, и может поступать оттуда в содержимое кишечника [117–119];

– sIgA, находясь в муциновой слизи, способен агглютинировать (иммобилизовывать) антигены, играя роль ловушки, тем самым предупреждая их проникновение в организм, облегчая удаление из кишечника [120, 121];

– sIgA – «мягкое антитело», поскольку не обладает способностью связываться с комплементом (комплекс IgA-антиген не вызывает воспалительной реакции), и выполняет роль ингибитора адгезии бактерий/вирусов к энтероцитам [122, 123];

– sIgA, заякоренный гликополимерами муциновой слизи, способствует формированию бактериальной пленки из симбионтов [124]. Микробиота желудочно-кишечного тракта в определенной степени напоминает быстро обновляющиеся ткани млекопитающих (кровообразную, лимфоидную, эпидермис, эпителий ЖКТ и др.). И роль бактериальной биопленки в комплексе межбактериальных взаимоотношений и взаимоотношений микробиота-макроорганизм заключается в надежном поддержании стадии стационарного роста различных видов резидентной микрофлоры. Иными словами, в муциновом геле эпителиальной выстилки кишечника при участии sIgA формируется «камбиальный» пласт резидентной микрофлоры в виде биопленки, обеспечивающей заселение кишечника симбионтами [125, 126]. sIgA-опосредованное формирование бактериальной пленки может быть использовано для объяснения некоторых феноменов: повышенной колонизационной резистентности тех штаммов пробиотических симбионтов, которые агглютинируются sIgA [127]; субъект-специфичности спектра мукоза-ассоциированной микрофлоры для каждого организма и значительного отличия его от состава луминальной и фекальной микрофлоры [128, 129];

– sIgA посредством обратного (апикально-базального) трансцитоза через М-клетки (плоские клетки фолликул-ассоциированного эпителия) способен проникать в пейеровы бляшки в виде sIgA-бактериальных комплексов и взаимодействовать там со звездчатыми клетками [130], обеспечивая постоянную стимуляцию GALT антигенами резидентной микрофлоры без инициации воспалительной реакции [131]. Изменения профиля кишечной микробиоты индуцирует изменения спектра специфических секреторных IgA независимо от Т-хелперов [132], что обеспечивает адаптивную гибкость контроля состава кишечной микробиоты. Кроме того, по-нашему мнению, именно таким путем обеспечивается трансфер симбионтных микроорганизмов из кишечника в грудное молоко кормящих матерей [133, 134];

– секреторный IgA, помимо ограничения избыточной экспансии симбионтных анаэробов в кишечнике [135], способен изменять спектр синтезируемых микроорганизмами макромолекул, «побуждая» их экспрессировать симбионтный фенотип относительно организма хозяина [136];

– формирование пула IgA-продуцирующих плазматических клеток определяется присутствием симбионтной кишечной микрофлоры. Животные-гнотобионты отличаются низким уровнем IgA-позитивных клеток в *lamina propria* слизистой оболочки и низким содержанием sIgA в кишечнике [137–140];

– продукция sIgA в кишечнике контролируется сложным многоуровневым механизмом, включающим: поступление образцов антигенов через плоские фолликул-ассоциированные эпителиальные М-клетки (обладающие выраженной пиноцитарной активностью) [141, 142], процессинг антигенов антигенпрезентирующими клетками [143], активацию Т- и В-лимфоцитов [144], пролиферацию, дифференцировку, селекцию и накопление IgA-позитивных В-лимфоцитов в пейеровых бляшках [145], миграцию IgA-позитивных В-лимфоцитов в брыжеечные лимфоузлы, далее в кровь и расселение в экзокринных секреторных железах и органах, имеющих слизистые оболочки (желудочно-кишечный, дыхательный и урогенитальный тракты) [142];

– значимую роль в продукции sIgA играют изолированные лимфоидные фолликулы *lamina propria* слизистой оболочки кишечника, где Т-независимым путем формируется популяция В-IgA-продуцирующих лимфоцитов [146]. Формирование лимфоидных фолликулов *lamina propria* слизистой оболочки кишечника наблюдается только при условии эубиоза под влиянием пептидогликанов грамотрицательных симбионтов (*Bacteroides*). Пептидогликаны, взаимодействуя с цитозольными NOD1-рецепторами эпителиальных клеток, индуцируют экспрессию хемокинов, необходимых для пролиферации и дифференцировки клеточных элементов фолликулов. При отсутствии изолированных лимфоидных фолликулов в *lamina propria* слизистой оболочки кишечника наблюдается избыточный рост *Clostridiales* и *Bacteroides* на фоне подавления вегетирования *Lactobacillaceae* [147].

Имуноглобулин А представляет собой относительно крупный гликопротеид сложного строения: он состоит из двух идентичных тяжелых цепей (H-цепи) и из двух идентичных легких цепей (L-цепи). К тяжелым цепям присоединены олигосахариды. Каждая молекула IgA обладает двумя Fab антигенсвязывающими фрагментами (fragment antigen binding – Fab) и двумя участками, способными кристаллизоваться – Fc (Fragment crystallizable – Fc) (рис. 4.3).

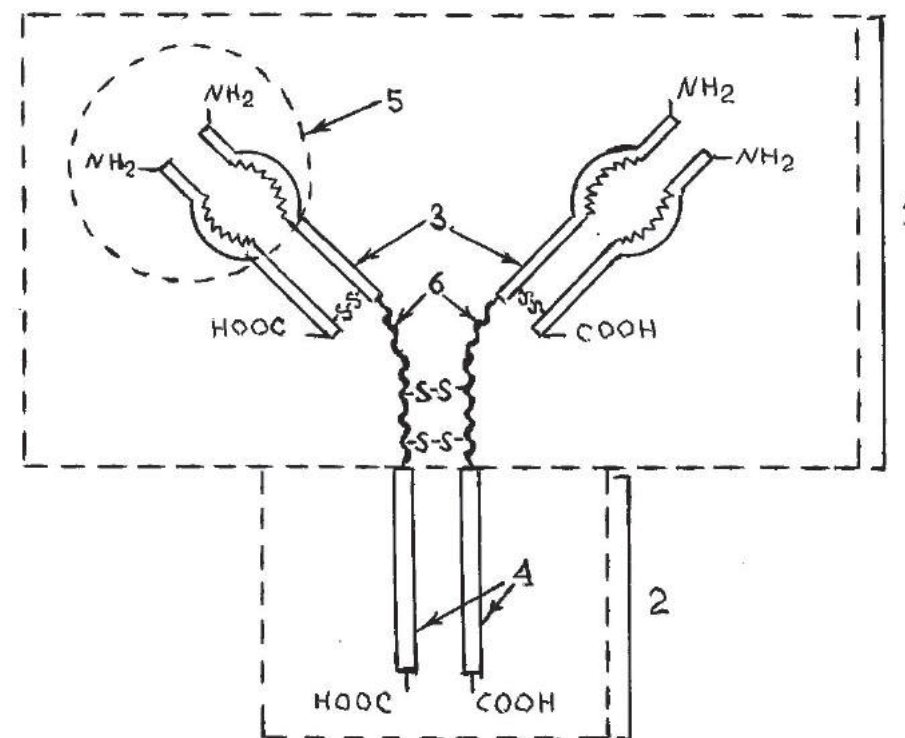


Рис. 4.3. Общий план строения IgA

Мономеры IgA синтезируются зрелыми (дифференцированными) В-лимфоцитами (плазматическими клетками). Большая часть данных мономеров IgA после взаимодействия с J-цепью (Joining – J) пептида массой 15 кДа (богатого остатками аминокислоты цистеин) трансформируется в гибридную димерную форму, в которой мономеры IgA объединены J-цепью. Однако часть IgA, по-видимому, остается в мономерной форме. Поэтому IgA-продуцирующие плазматические клетки секретируют иммуноглобулин А как в мономерной, так и димерной формах. Мономерная форма IgA поступает в кровь, формируя пул сывороточного IgA. В крови IgA способен связываться с циркулирующими антигенами, после чего приобретает способность взаимодействовать с рецептором CD89 (Fcα RI) иммунных эффекторных клеток и таким образом инициировать защитную воспалительную реакцию. Эта реакция (антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность – ADCC – antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) сопровождается дегрануляцией эозинофилов и базофилов, стимуляцией фагоцитарной активности моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, индукцией продукции бактерицидных прооксидантов полиморфноядерными лейкоцитами [148].

В отличие от мономерной формы, полимерный IgA (секреторный димер) с высокой аффинностью взаимодействует с рецептором иммуноглобулинов,

локализованном на базолатеральной поверхности эпителиальных клеток кишечника. Рецептор-IgA комплекс интернализируется посредством эндоцитоза и в составе эндоцитозных везикул достигает апикальной части энтероцитов. После слияния мембраны эндоцитозных пузырьков с апикальной плазмолеммой IgA продолжает оставаться прикрепленным к рецептору. И только после протеолитического расщепления рецепторной молекулы димер секреторного IgA свободно диффундирует в просвет кишечника, унося с собой часть полипептидной цепи рецептора массой 70 кДа, получившей название секреторный компонент SC (secretory component – SC). Данный секреторный компонент, увеличивающий устойчивость иммуноглобулина к воздействию протеолитических энзимов кишечного содержимого и специфическую активность антитела, связан дисульфидной связью с одной из субъединиц IgA (рис. 4.4) [115, 145, 149, 150].

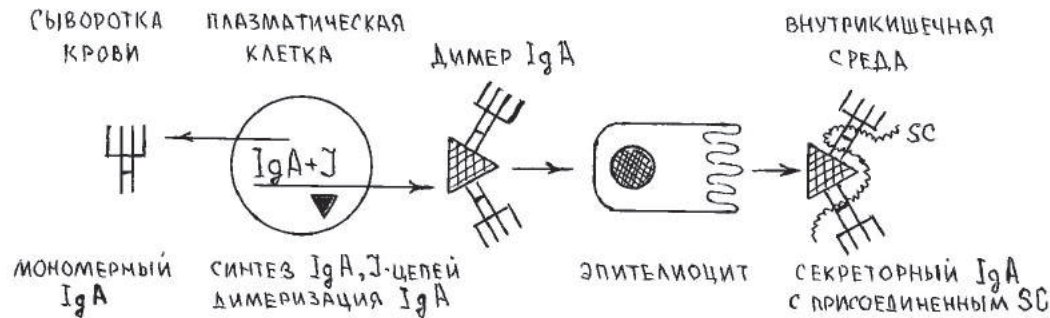


Рис. 4.4. Посттрансляционная модификация IgA

Суточная продукция sIgA составляет от 3 до 5 г в день (>40 мг/кг), что больше суммарного суточного синтеза антител других классов (IgG, IgM, IgD, IgE) [115, 151, 152].

Важное обстоятельство, на которое, по-видимому, следует обратить внимание: компоненты sIgA – J-цепь и секреторный компонент содержат остатки аминокислоты цистеин и соединяются с IgA посредством дисульфидных связей, как и цепи последнего между собой [153], а внутрикишечная среда у млекопитающих имеет высоко восстановительный характер (-150...-230 мВ) [154, 155]. Следовательно, sIgA в условиях восстановительной среды будет претерпевать декомпозицию с утратой специфической активности. То есть в просвете кишечника sIgA не будет проявлять бактерицидные и бактериостатические свойства ни в отношении нерезидентной микрофлоры, ни в отношении симбиотных микроорганизмов. Вместе с тем на поверхности энтероцитов и в толще муцинового геля (плотном и рыхлом слоях муцина), где определяются окислительные и слабо восстановительные значения Eh, sIgA будет сохранять свою структурную целостность и функциональную активность, обеспечивая колонизационную резистентность (рис. 4.5, 4.6).

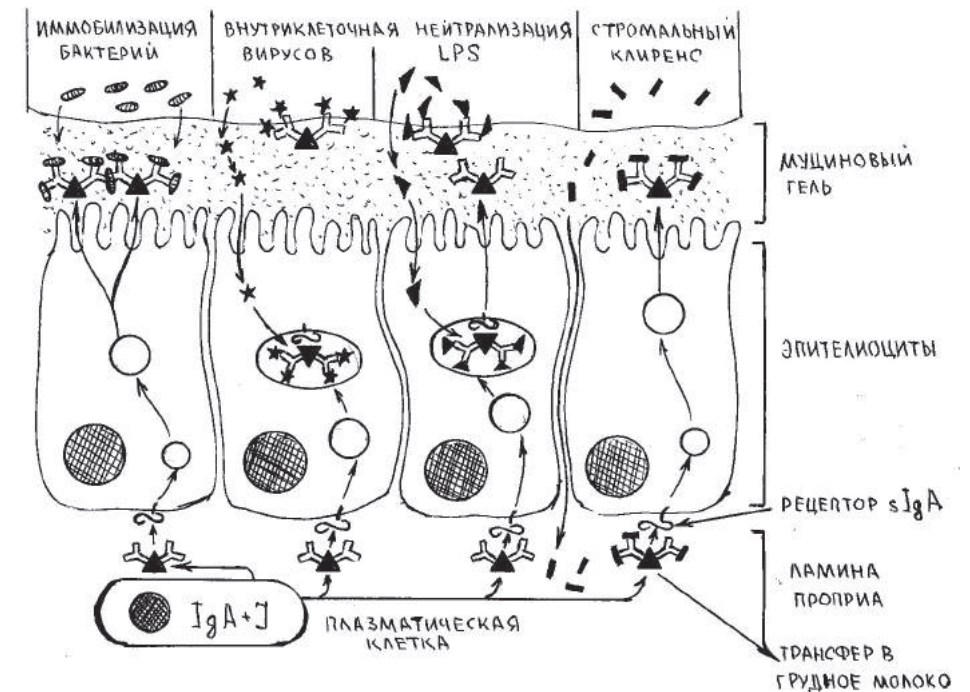


Рис. 4.5. Антигенпрезентация и синтез IgA



Рис. 4.6. Протективные эффекты sIgA

Секреторный иммуноглобулин А (комплекс, состоящий из двух молекул IgA, одной J-цепи и одного секреторного компонента рецептора IgA), отличающийся стабильностью при нейтральных и окислительных значениях величины Eh [156], способен длительное время сохранять специфические свойства после транзитоза в интралуминальную среду в состав муцинового геля [157, 158],

проявляя широкую перекрестную антигенсвязывающую активность [159]. Эта способность sIgA выполнять функцию ургентной защиты до срабатывания механизмов адаптивной иммунной системы, сближает его с защитными факторами врожденного иммунитета [160, 161]. Секреторный IgA в составе муцинового геля, будучи связанным дисульфидными связями с молекулами муцина, фиксируясь на бактериях посредством Fab антигенсвязывающих фрагментов [162], лишает микроорганизмы инвазивности [163] и при этом не подавляет способности бактерий размножаться [164, 165].

Дискриминантная элиминация микроорганизмов в кишечнике обеспечивается и за счет своеобразной компартиментализации продукции антибактериальных пептидов. Время жизни эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника составляет всего несколько суток. Стволовые клетки, обеспечивающие восполнение популяции энтероцитов, локализованы в основании либеркюновых крипт и нуждаются в особенно тщательной защите от инфекционных агентов. Повреждение стволовых клеток с неизбежностью приведет к утрате барьерной функции эпителиальной выстилки кишечника. Поэтому, для подавления роста симбионтных, условно- и патогенных микроорганизмов в криптах задействованы механизмы и врожденного, и адаптивного иммунитета [166–168]. В основании кишечных либеркюновых крипт, в непосредственной близости от стволовых клеток, локализованы клетки Панета — продуценты антибактериальных пептидов, лизоцима, фосфолипазы A_2 , ангиогенинов и дефензинов [169–171].

Дефензины — катионные пептиды, имеющие три внутримолекулярных дисульфидных связи, определяющие способность белковой молекулы разрушать целостность бактериальной стенки [172]. Соответственно локализации дисульфидных связей различают α - и β -дефензины [173]. Дефензины обладают широким спектром антибактериальной, антигрибковой и противовирусной активности [172]. Клетки Панета в кишечнике людей синтезируют два α -дефензина — дефензин HD-5 (Human Defensin 5 – HD5) и HD6. Именно эти пептиды определяют антибактериальную активность (в отношении резидентной и патогенной микрофлоры) внутрикриптовой среды [174].

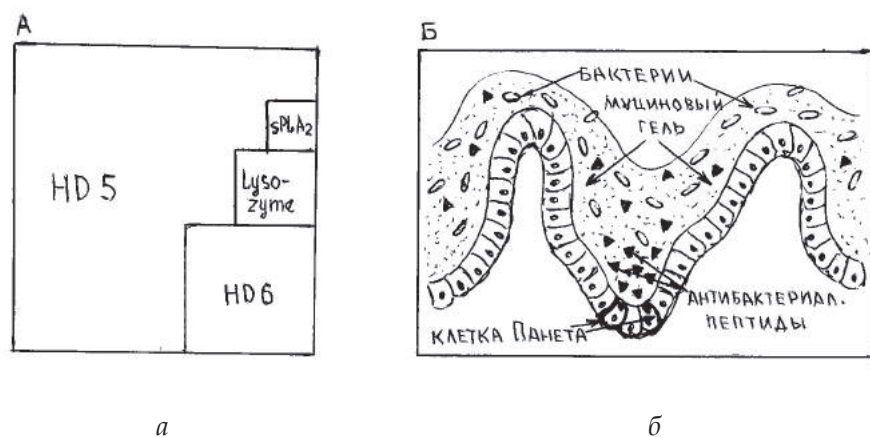


Рис. 4.7. Экспрессия антимикробных пептидов клетками Панета: а — относительное количество основных антимикробных пептидов [166]; б — схема пространственного распределения концентраций антимикробных пептидов в муциновом геле кишечника [175]

Экспрессия антимикробных пептидов контролируется на уровне транскрипции в ответ на воздействие бактериальных антигенов и провоспалительных цитокинов на соответствующие рецепторы клеток Панета (рис. 4.7) [172, 166]. Оперативное увеличение уровня антибактериальных пептидов в либеркюновых криптах обеспечивается за счет секреции ранее синтезированных пептидов при дегрануляции клеток под влиянием тех же стимулов [174] и агонистов холинэргических рецепторов (ацетилхолина) [176, 177].

Дефензины в виде пропептидов (содержат 90–100 аминокислотных остатков) хранятся в цитоплазматических секреторных гранулах клеток Панета и приобретают специфическую активность после протеолитического отщепления С-концевой сигнальной аминокислотной последовательности под влиянием трипсина. Удаление сигнального фрагмента полипептидной цепи может происходить либо на уровне Arg-62, либо на уровне Arg-68. Соответственно образуется дефензин HD5 или дефензин HD6 [178]. Трипсин в виде трипсиногена синтезируется в самих же клетках Панета, хранится в секреторных гранулах совместно с продефензином. Протеазы (факторы), ответственные за процесс активации трипсиногена в настоящее время не известны [166, 178, 179].

Помимо постоянно экспрессируемых в клетках Панета α -дефензинов (HD5 и HD6), там же конститутивно синтезируется β -дефензин-1 (hBD1) и индуцибельно экспрессируются β -дефензины-2, -3 и -4 (HBD2, hBD3, hBD4), проявляющие микробцидную активность в отношении многих грамотрицательных и грамположительных бактерий, грибов, вирусов [180].

Следует обратить внимание на то, что специфическая активность дефензинов проявляется благодаря «правильной» третичной структуре белковой молекулы, которая, в свою очередь, определяется наличием трех внутримолекулярных дисульфидных связей. По-нашему мнению, в силу возрастания восстановительных значений величины окислительно-восстановительного потенциала в радиальном направлении в просвете кишечника, дисульфидные связи молекул дефензинов восстанавливаются по мере их выхода из либеркюновых крипт. То есть дефензины сохраняют бактерицидную активность только в криптах и в непосредственной близости от эпителиальной выстилки ворсинок кишечника, не препятствуя вегетированию микрофлоры в рыхлом слое муциновой слизи и в просвете кишки.

Секреторные гранулы клеток Панета содержат, примерно в равных количествах, еще два антибактериальных фактора: ангиогенин и лизоцим. Клетки Панета секретируют оба данных пептида под влиянием стимулов бактериального происхождения, например, в присутствии липополисахарида. Бактерицидная активность ангиогенина проявляется типоспецифически: если грамположительные бактерии погибают при уровне ангиогенина равном 1 мкМ, то грамотрицательные микроорганизмы сохраняют жизнеспособность и при 10 мкМ данного антимикробного пептида. Расчетная концентрация ангиогенина в основании крипт составляет более 1 мМ, т. е. более чем на три порядка превосходит бактерицидный уровень в отношении грамположительных бактерий [181]. В настоящее время принимается в качестве постулата то, что преобладание грамотрицательной микрофлоры в желудочно-кишечном тракте человека и животных обусловлено типоспецифичностью бактерицидных эффектов ангиогенина и лизоцима. Ангиогенин, обладая рибонуклеазной активностью, обеспечивает еще и эндотелиальную инвазивность, необходимую для формирования новых сосудов [182]. Поскольку ангиогенин экспрессируется клетками Панета только

под влиянием стимулов бактериальной природы, постольку субмукозная сеть капилляров становится полностью сформированной только при заселении кишечника микрофлорой [181].

Лизоцим (мурамидаза) — антибактериальный фактор, проявляющий бактерицидность в отношении грамположительных бактерий посредством гидролиза мурамилглюкозамина клеточной стенки микроорганизмов. Его секреция стимулируется ацетилхолином и антихолинэстеразными субстанциями (пилокарпином) [183]. Лизоцим имеет катионный характер и это, по-видимому, облегчает взаимодействие пептида с бактериальной стенкой грамположительных микроорганизмов и обеспечивает его удержание в толще муцинового геля, абсорбцию в тонкой кишке посредством эндоцитоза [185].

Таким образом, экспрессия секреторных иммуноглобулинов и антибактериальных пептидов в кишечнике, отличающихся видоспецифической активностью, способностью удерживаться в слое муцинового геля и терять активность в условиях восстановительной среды, обеспечивает защиту от патогенных микроорганизмов, формирует структуру симбионтного микробиоценоза и его пространственное распределение в пределах внутрикишечного объема (исключает бактериальное заселение либеркюновых крипт кишечника и плотного слоя муцинового геля).

ЛИТЕРАТУРА

1. Trall P. H., Hochberg M. E., Burdon J. J., Bever J. D. Coevolution of symbiotic mutualists and parasites in a community context // *Trends Ecol. Evol.* — 2007. — Vol. 22 (3). — P. 120-126.
2. Tannock G. W. A fresh look at the intestinal microflora // *Probiotics: a critical review* / G. W. Tannock. (Ed.). — Wymondham: Horizon Scientific Press, 1999. — P.5-14.
3. Tannock G. W. Probiotics and prebiotics: scientific aspects // G. W. Tannock. (Ed.) *Caister.* — Norfolk, UK: Academic Press, 2005. — 230 p.
4. Ng S. C., Hart A. L., Kamm M. A. et al. Mechanisms of action of probiotics: recent advances // *Inflamm. Bowel Diseases.* — 2009. — Vol. 15 (2). — P. 300-310.
5. Ruemmele F. M., Bier D., Marteau P. et al. Clinical evidence for immunomodulatory effects of probiotic bacteria // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2009. — Vol. 48 (2). — P. 126-141.
6. Berg R. D., Savage D. C. Immune responses of specific pathogen-free and gnotobiotic mice to antigens of indigenous and nonindigenous microorganisms // *Infect. Immun.* — 1975. — Vol. 11 (2). — P. 320-329.
7. Cebra J. J. Influences of microbiota on intestinal immune system development // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1999. — Vol. 69 (5). — P. 1046S-1051S.
8. Umesaki Y., Setoyama H. Structure of the intestinal flora responsible for development of the gut immune system in a rodent model // *Microbes Infect.* — 2000. — Vol. 2 (11). — P. 1343-1351.
9. Shroff K. E., Meslin K., Cebra J. J. Commensal enteric bacteria engender a self-limiting humoral mucosal immune response while permanently colonizing the gut // *Infect. Immun.* — 1995. — Vol. 63 (10). — P. 3904-3913.
10. Helgeland L., Vaage J. T., Rolstad B. et al. Microbial colonization influences composition and T-cell receptor V beta repertoire of intraepithelial lymphocytes in rat intestine // *Immunology.* — 1996. — Vol. 89 (4). — P. 494-501.
11. Cebra J. J., Bhargava Perival S., Lee G. et al. Development and maintenance of the gut-associated lymphoid tissue (GALT): the roles of enteric bacteria and viruses // *Dev // Immunol.* — 1998. — Vol. 6 (1-2). — P. 13-18.

12. Schiffrin E. J., Blum S. Interactions between the microbiota and the intestinal mucosa // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2002. — Vol. 56 (3). — P. 60S-64S.
13. Tlaskalova-Hagenova H., Tuckava L., Mestecky J. et al. Interaction of mucosal microbiota with the innate immune system // *Scand. J. Immun.* — 2005. — Vol. 62 (1). — P. 106-113.
14. Nagler-Anderson C. Man the barrier! Strategic defences in the intestinal mucosa // *Nat. Rev. Immunol.* — 2001. — Vol. 1 (1). — P. 59-67.
15. Brandzaeg P. Overview of mucosal immune system // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* — 1989. — Vol. 146. — P. 13-25.
16. Brandzaeg P. Basic mechanism of mucosal immunity — a major adaptive defense system // *Immunologist.* — 1995. — Vol. 3. — P. 89-96.
17. McCracken V. J., Gaskins H. R. Probiotics and the immune system // Tannock G. W. (Ed.) *Probiotics: a critical review.* — Wymondham: Horizon Scientific Press, 1999. — P. 85-11.
18. Dugas B., Mercenier A., Lenoir-Wijnkoop I. et al. Immunity and probiotics // *Immun. Today.* — 1999. — Vol. 20 (9). — P. 387-390.
19. Eaton S. B., Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications // *N. Engl. J. Med.* — 1985. — Vol. 312 (5). — P. 283-289.
20. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity // *Cell.* — 2006. — Vol. 124 (4). — P. 783-801.
21. Dommett R. M., Klein N., Turner M. W. Mannose-binding lectin in innate immunity: past, present and future // *Tissue Antigens.* — 2006. — Vol. 68 (3). — P. 193-209.
22. Thiel S., Gadjeva M. Humoral pattern recognition molecules: mannan-binding lectin and ficolins // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2009. — Vol. 653. — P. 58-73.
23. Takahashi K., Ip W. E., Michelow I. C., Ezekowitz R. A. The mannose-binding lectin: a prototypic pattern recognition molecule // *Curr. Opin. Immunol.* — 2006. — Vol. 18 (1). — P. 16-23.
24. Peisajovich A., Marnell L., Mold C., Du Clos T. W. C-reactive protein at the interface between innate immunity and inflammation // *Expert Rev. Clin. Immunol.* — 2008. — Vol. 4 (3). — P. 379-390.
25. Thomas-Rudolph D., Duclos T. W., Snapper C. M., Mold C. C-reactive protein enhances immunity to streptococcus pneumoniae by targeting uptake to FcγR on dendritic cells // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 178 (11). — P. 7283-7291.
26. Franc N. C., White K., Ezekowitz R. A. B. Phagocytosis and development: back to the future // *Curr. Opin. Immunol.* — 1999. — Vol. 11 (1). — P. 47-52.
27. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response // *Nature.* — 2007. — Vol. 449 (7164). — P. 819-826.
28. Janeway C. A., Medzhitov R. Innate immune recognition // *Annu. Rev. Immunol.* — 2002. — Vol. 20 (1). — P. 197-216.
29. Medzhitov R., Janeway C. Innate immunity // *New England J. Med.* — 2000. — Vol. 343 (5). — P. 338-344.
30. West A. P., Koblansky A. A., Ghosh S. Recognition and signaling by toll-like receptors. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2006. — Vol. 22. — P. 409-437.
31. Meylan E., Tschopp J., Karin M. Intracellular pattern recognition receptors in the host response // *Nature.* — 2006. — Vol. 442 (7098). — P. 39-44.
32. Fritz J. H., Ferrero R. L., Philpott D. J., Girardin S. E. Nod-like proteins in immunity, inflammation and disease // *Nat. Immunol.* — 2006. — Vol. 7 (12). — P. 1250-1257.
33. Franchi L., Warner N., Viani K., Nunez G. Function of Nod-like receptors in microbial recognition and host defense // *Immunol. Rev.* — 2009. — Vol. 227 (1). — P. 106-128.
34. Lamkanfi M., Dixit V. M. Inflammasomes: guardians of cytosolic sanctity // *Immunol. Rev.* — 2009. — Vol. 227 (1). — P. 95-105.
35. Honda K., Takeda K. Regulatory mechanisms of immune responses to intestinal bacteria // *Mucosal Immunol.* — 2009. — Vol. 2 (3). — P. 187-196.
36. Takeda K., Kaisho T., Akira S. Toll-like receptors // *Annu. Rev. Immunol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 335-376.

37. Iwasaki A., Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses // *Nat. Immunol.* — 2004. — Vol. 5. — P. 987–995.
38. Ishii K. J., Koyama S., Nakagawa A. et al. Host innate immune receptors and beyond. — P. making sense of microbial infections // *Cell Host Microbe.* — 2008. — Vol. 3 (6). — P. 352–363.
39. Hansson G. R., Edfeldt K. Toll to be paid at the gateway to the vessel wall // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25 (6). — P. 1085–1087.
40. Lemaitre B., Nicolas E., Michaut L. et al. The dorsoventral regulatory gene cassette spatzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell.* 1996. — Vol. 86 (6). — P. 973–983.
41. Vedzhitov R., Preston-Hulburt P., Janeway C. A. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity // *Nature.* — 1997. — Vol. 388 (6640). — P. 394–397.
42. Poltorak A., He X., Smirnova I. et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene // *Science.* — 1998. — Vol. 282 (5396). — P. 2085–2088.
43. Hoshino K., Takeuchi O., Kawai T. et al. Toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the Lps gene product // *J. Immunol.* — 1999. — Vol. 162 (7). — P. 3749–3752.
44. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity // *Cell.* — 2006. — Vol. 124 (4). — P. 783–801.
45. Singleton M. R., Dillingham M. S., Wigley D. B. Structure and mechanism of helicases and nucleic acid translocases // *Annu. Rev. Biochem.* — 2007. — Vol. 76. — P. 23–50.
46. Yoneyama M., Fujita T. Structural mechanism of RNA recognition by the RIG-1-like receptors // *Immunity.* — 2008. — Vol. 29. — P. 178–181.
47. Ting J. P., Lovering R. C., Alnemri E. S. et al. The NLR gene family: a standard nomenclature // *Immunity.* — 2008. — Vol. 28. — P. 285–287.
48. Inohara N., Chamillard M., McDonald C., Nunez G. NOD-LRR proteins. — P. role in host-microbial interactions and inflammatory disease // *Annu. Rev. Biochem.* — 2005. — Vol. 74. — P. 355–383.
49. Meylan E., Tschopp J., Karin M. Intracellular pattern recognition receptors in the host response // *Nature.* — 2006. — Vol. 442 (7098). — P. 39–44.
50. Murray P. J. Beyond peptidoglycan for NOD2 // *Nat. Immunol.* — 2009. — Vol. 10 (10). — P. 1053–1054.
51. Sabbah A., Chang T. H., Harnack R. et al. Activation of innate immune antiviral responses by NOD2 // *Nat. Immunol.* — 2009. — Vol. 10 (10). — P. 1073–1080.
52. Kanneganti T. D., Lamkanfi M., Nunez G. Intracellular NOD-like receptors in host defense and disease // *Immunity.* — 2007. — Vol. 27 (4). — P. 549–559.
53. Yu H. B., Finlay B. B. The caspase-1 inflammasome. — P. a pilot of innate immune responses // *Cell Host Microbe.* — 2008. — Vol. 4 (3). — P. 198–208.
54. Lamkanfi M., Dixit V. M. Inflammasomes: guardians of cytosolic sanctity // *Immunol. Rev.* — 2009. — Vol. 227 (1). — P. 95–105.
55. Ishii K. J., Akira S. Innate immune recognition of, and regulation by, DNA // *Trends Immunol.* — 2006. — Vol. 27 (11). — P. 525–532.
56. Stetson D. B., Medzhitov R. Type I interferons in host defense // *Immunity.* — 2006. — Vol. 25 (3). — P. 373–381.
57. Vilaysane A., Muruve D. A. The innate immune response to DNA // *Semin. Immunol.* — 2009. — Vol. 21 (4). — P. 208–214.
58. Comstock L. E., Kasper D. L. Bacterial glycans: key mediator of diverse host immune responses // *Cell.* — 2006. — Vol. 126 (5). — P. 847–850.
59. Голубев В. И., Голубев Н. В. Капсула — средство выживания // *Химия и жизнь.* — 2003. — Vol. 11. — P. 14–15.
60. Erkgurg P. B., Bik E. M., Berstein C. N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // *Science.* — 2005. — Vol. 308 (5728). — P. 1635–1638.

61. Atuma C., Strugala V., Allen A., Holm L. The adherent gastrointestinal mucus gel layer. — P. thickness and physical state *in vivo* // *Am. J. Physiol.* — 2001. — Vol. 280 (5). — P. G922–G929.
62. Johansson M. E. V., Phillipson M., Petersson J. et al. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2008. — Vol. 105 (39). — P. 15064–15069.
63. Backhed F., Ley R. E., Sonnenburg J. L. et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine // *Science.* — 2005. — Vol. 307 (5717). — P. 1915–1920.
64. Heazlewood C. K., Cook M. C., Eri R. Aberrant micin assembly in mice causes endoplasmic reticulum stress and spontaneous inflammation resembling ulcerative colitis // *PLoS Med.* — 2008. — Vol. 5 (3). — P. 0440–0460.
65. Bry L., Falk P. G., Midtvedt T., Gordon J. I. A model of host-microbial interaction in an open mammalian ecosystem // *Science.* — 1996. — Vol. 273 (5280). — P. 1380–1383.
66. Deplancke B., Gaskins H. R. Microbial modulation of innate defenses. — P. goblet cells and the intestinal mucus layer // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — Vol. 73 (6). — P. 1131S–1141S.
67. Forder R. E. A., Howarth G. S., Tivey D. R., Hughes R. J. Bacterial modulation of small intestinal goblet cells and mucin composition during early posthatch development of poultry // *Poult. Sci.* — 2007. — Vol. 86 (11). — P. 2396–2403.
68. Szentkuti L., Riedesel H., Enns M. L. et al. Pre-epithelial mucus layer in the colon of conventional and germ-free rats // *Histochem. J.* — 1990. — Vol. 22 (9). — P. 491–497.
69. Meslin J.-C., Fontaine N., Andrieux C. Variation of mucin distribution in the rat intestine, caecum and colon: effect of the bacterial flora // *Comp. Biochem. Physiol.* — 1999. — Vol. 123 (3). — P. 235–239.
70. Varki A. Biological role of oligosaccharides: all of the theories are correct // *Glycobiology.* — 1993. — Vol. 3 (2). — P. 93–130.
71. Biol M. C., Martin A., Louisot P. Nutritional and developmental regulation of glycosylation processes in digestive organs // *Biochim.* — 1992. — Vol. 74 (1). — P. 13–24.
72. Umesaki Y., Okada Y., Matsumoto S. et al. Segmented filamentous bacteria are indigenous intestinal bacteria that activate intraepithelial lymphocytes and induce MHC class II molecules and fucosyl asialo GM1 glycolipids on the small intestinal epithelial cells in the ex-germ-free mouse // *Microbiol. Immunol.* — 1995. — Vol. 39. — P. 555–562.
73. Hooper L. V., Xu J., Falk P. G. et al. A molecular sensor that allows a gut commensal to control its nutrient foundation in a competitive ecosystem // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1999. — Vol. 96 (17). — P. 9833–9838.
74. Hooper L. V. Bacterial contributions to mammalian gut development // *Trends Microbiol.* — 2004. — Vol. 12 (3). — P. 129–134.
75. Coyne M. J., Reinap B., Lee M. M., Comstock L. E. Human symbionts use a host-like pathway for surface fucosylation // *Science.* — 2005. — Vol. 307 (5716). — P. 1778–1781.
76. Martens E. C., Roth R., Heuser J. E., Gordon J. I. Coordinate regulation of glycan degradation and polysaccharide capsule biosynthesis by a prominent human gut symbiont // *J. Biol. Chem.* — 2009. — Vol. 284 (37). — P. 18445–18454.
77. Liu C. H., Lee S. M., VanLare J. M. et al. Regulation of surface architecture by symbiotic bacteria mediates host colonization // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2008. — Vol. 105 (10). — P. 3951–3056.
78. Coyne M. J., Chatzidaki-Livanis M., Paoletti L. C., Comstock L. E. Role of glycan synthesis in colonization of the mammalian gut by the bacterial symbiont *Bacteroides fragilis* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2008. — Vol. 105 (35). — P. 13099–13104.
79. Krinos C. M., Coyne M. J., Weinacht K. G. et al. Extensive surface diversity of a commensal microorganism by multiple DNA inversions // *Nature.* — 2001. — Vol. 414 (6863). — P. 555–558.
80. Chatzidaki-Livanis M., Coyne M. J., Roche-Hakansson H., Comstock L. E. Expression of a uniquely regulated extracellular polysaccharide confers a large-capsule phenotype to *Bacteroides fragilis* // *J. Bacteriol.* — 2008. — Vol. 190 (3). — P. 1020–1026.

81. Fletcher C. M., Coyne M. J., Bentley D. L. et al. Phase-variable expression of a family of glycoproteins imparts a dynamic surface to a symbiont in its human intestinal ecosystem // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104 (7). – P. 2413–2418.
82. Xu J., Machowald M. A., Ley R. E. et al. Evolution of symbiotic bacteria in the distal human intestine // *PLoS Biol.* – 2007. – Vol. 5 (7). – P. e156.
83. Coyne M. J., Comstock L. E. Niche-specific features of the intestinal *Bacteroides* // *J. Bacteriol.* – 2008. – Vol. 190 (2). – P. 736–742.
84. Van der Woude M. W., Baumler A. J. Phase and antigenic variation in bacteria // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2004. – Vol. 17 (3). – P. 581–611.
85. Gaily D. L., Rucker T. J., Blomfield I. C. The leucine-responsive regulatory protein binds to the fim switch to control phase variation of type I fimbrial expression in *Escherichia coli* K-12 // *J. Bacteriol.* – 1994. – Vol. 176 (18). – P. 5665–5672.
86. Schwan W. R., Lee J. L., Lenard F. A. et al. Osmolarity and pH growth conditions regulate fim gene transcription and type I pilus expression in uropathogenic *Escherichia coli* // *Infect. Immun.* – 2002. – Vol. 70 (3). – P. 1391–1402.
87. El-Labany S., Sohanpal B. K., Lahooti M. et al. Distant cis-active sequences and sialic acid control the expression of fimB in *Escherichia coli* K-12 // *Mol. Microbiol.* – 2003. – Vol. 49 (4). – P. 1109–1118.
88. Sohanpal B. K., El-Labany S., Lahooti M. et al. Integrated regulatory responses of fimB to N-acetylneuraminic (sialic) acid and GlcNAc in *Escherichia coli* K-12 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101 (46). – P. 16322–16327.
89. Roesch P. L., Blomfield I. C. Leucine alters the interaction of the leucine-responsive regulatory protein (Lrp) with the fim switch to stimulate site-specific recombination in *Escherichia coli* // *Mol. Microbiol.* – 1998. – Vol. 27 (4). – P. 751–761.
90. Lahooti M., Roesch P. L., Blomfield I. C. Modulation of the sensitivity of FimB recombination to branched-chain amino acids and alanine in *Escherichia coli* K-12 // *J. Bacteriol.* – 2005. – Vol. 187 (18). – P. 6273–6280.
91. Dove S. L., Smith S. G. J., Dorman C. J. Control of *Escherichia coli* type I fimbrial gene expression in stationary phase: a negative role for SpoS // *Mol. Gen. Genet.* – 1997. – Vol. 254 (1). – P. 13–20.
92. Aberg A., Shingler V., Balsalobre C. (p)ppGpp regulates type I fimbriation of *Escherichia coli* by modulating the expression of the site-specific recombinase FimB // *Mol. Microbiol.* – 2006. – Vol. 60 (6). – P. 1520–1533.
93. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – Vol. 8 (6). – P. 411–420.
94. Berg R. D. The indigenous gastrointestinal microflora // *Trends Microbiol.* – 1996. – Vol. 4 (11). – P. 430–435.
95. Winkler P., Ghadimi D., Schrezenmeier J., Kraehenbuhl J.-P. Molecular and cellular basis of microflora-host interactions // *J. Nutr.* – 2007. – Vol. 137 (3). – P. 756S–772S.
96. Freudenberg M. A., Tchaptcher S., Keck S. et al. Lipopolysaccharide sensing an important factor in the innate immune response to gram-negative bacterial infections. – P. benefits and hazards of LPS hypersensitivity // *Immunol.* – 2008. – Vol. 213 (3–4). – P. 193–203.
97. Abreu M. T., Thomas L. S., Arnold E. T. et al. TLR signaling at the intestinal epithelial interface // *J. Endotoxin Res.* – 2003. – Vol. 9 (5). – P. 322–330.
98. Cario E., Podolsky D. K. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of Toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease // *Infect. Immun.* – 2000. – Vol. 68 (12). – P. 7010–7017.
99. Furrie E., Macfarlane S., Thomson G. et al. Toll-like receptors-2, -3 and -4 expression patterns on human colon and their regulation by mucosal-associated bacteria // *Immunology.* – 2005. – Vol. 115 (4). – P. 565–574.
100. Melmed G., Thomas L. S., Lee N. et al. Human intestinal epithelial cells are broadly unresponsive to Toll-like receptor 2-dependent bacterial ligands: implications for host-microbial interactions in the gut // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 170 (3). – P. 1406–1415.

101. Ungaro R., Fukuta M., Hsu D. et al. A novel Toll-like receptor 4 (TLR4) antagonist antibody ameliorates inflammation but impairs mucosal healing in murine colitis // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2009. – Vol. 296 (6). – P. G1167–G1179.
102. Bemasconi E., Bachmann D., Michetti P., Velin D. 93 Toll-like receptor inhibitory protein (Tollip) deficiency is associated with an increased sensitivity to colitis // *Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 134 (4). – P. A-16.
103. Strober W., Murray P. J., Kitani A., Watanabe T. Signalling pathway and molecular interactions of NOD1 and NOD2 // *Nat. Rev. Immunol.* – 2006. – Vol. 6 (1). – P. 9–20.
104. Petnicki-Ocwieja T., Hincir T., Liu Y.-J. et al. Nod2 is required for the regulation of commensal microbiota in the intestine // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 106 (57). – P. 15813–15818.
105. Netea M. G., Ferwerda G., de Jong D. J. et al. Nucleotide-binding oligomerization domain-2 modulates specific TLR pathway for the induction of cytokine release // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174 (10). – P. 6518–6523.
106. Van Heel D. A., Ghosh S., Hunt K. A. et al. Synergy between TLR9 and NOD2 innate immune responses is lost in genetic Crohn's disease // *Gut.* – 2005. – Vol. 54 (11). – P. 1553–1557.
107. Held M., Li L., Cho J. H., Abraham C. Chronic stimulation of Nod2 mediates tolerance to bacterial products // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104 (49). – P. 19440–19445.
108. Watanabe T., Kitani A., Murray P. J., Strober W. NOD2 is negative regulator of Toll-like receptor 2-mediated T helper type 1 responses // *Nat. Immunol.* – 2004. – Vol. 5 (8). – P. 800–808.
109. Peyrin-Biroulet L. NOD2 and defensins: translating innate to adaptive immunity in Crohn's disease // *J. Endotoxin Res.* – 2007. – Vol. 13 (3). – P. 135–139.
110. Voss E., Wehkamp J., Wehkamp K. et al. NOD2/CARD15 mediates induction of the antimicrobial peptide human beta-defensin-2 // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281 (4). – P. 2005–2011.
111. Kobayashi K. S., Chamaillard M., Ogura Y. et al. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract // *Science.* – 2005. – Vol. 307 (5710). – P. 731–734.
112. Honda K., Takeda K. Regulatory mechanisms of immune responses to intestinal bacteria // *Muc. Immunol.* – 2009. – Vol. 2 (3). – P. 187–196.
113. Corthesy B., Kraehenbuhl J. P. Antibody-mediated protection of mucosal surfaces // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 1999. – Vol. 236. – P. 93–111.
114. Brandtzaeg P. Role of secretory antibodies in the defence against infections // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2003. – Vol. 293 (1). – P. 3–15.
115. Brandtzaeg P. Induction of secretory immunity and memory at mucosal surfaces // *Vaccine.* – 2007. – Vol. 23 (30). – P. 5467–5484.
116. Suzuki K., Fagarasan S. How host-bacterial interactions lead to IgA synthesis in the gut // *Trends Immunol.* – 2008. – Vol. 29 (11). – P. 523–531.
117. Biesbrock A. R., Reddy M. S., Levine M. J. Interaction of salivary mucin-secretory immunoglobulin A complex with mucosal pathogens // *Infect. Immunol.* – 1991. – Vol. 59 (10). – P. 3492–3497.
118. Mayer L. Mucosal immunity // *Pediatrics.* – 2003. – Vol. 111 (6). – P. 1595–1600.
119. Orndorff P. E., Devapali A., Palestrant S. et al. Immunoglobulin-mediated agglutination of and biofilm formation by *Escherichia coli* K-12 require the type I Pilus Fiber // *Infect. Immunol.* – 2004. – Vol. 72 (4). – P. 1929–1938.
120. Childers N. K., Bruce M. G., McGhee J. R. Molecular mechanisms of immunoglobulin A defense // *Annu. Rev. Microbiol.* – 1989. – Vol. 43 (5). – P. 503–536.
121. Phalipon A., Cardona A., Kraehenbuhl J. P. et al. Secretory component: a new role in secretory IgA-mediated immune exclusion *in vivo* // *Immunity.* – 2002. – Vol. 17 (1). – P. 107–115.
122. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency // *J. Clin. Immunol.* – 2001. – Vol. 21 (5). – P. 303–309.

123. Macpherson A. J., Hunziker L., McCoy K., Lammare A. IgA responses in the intestinal mucosa against pathogenic and non-pathogenic microorganisms // *Microb. Infect.* – 2002. – Vol. 3 (12). – P. 1021-1035.
124. Bollinger R. R., Everett M. L., Palestrant D. et al. Human secretory immunoglobulin A may contribute to biofilm formation in the gut // *Immunol.* – 2003. – Vol. 109 (4). – P. 580-587.
125. Costerton J. W., Lewandowski Z., Caldwell D. E. et al. Microbial biofilms // *Annu. Rev. Microbiol.* – 1995. – Vol. 49 (5). – P. 711-745.
126. Palestrant D., Holzknicht Z. E., Collins B. H. et al. Microbial biofilms in the gut. – P. visualization by electron microscopy and by acridine orange staining // *Ultrastruct. Pathol.* – 2004. – Vol. 28 (1). – P. 23-27.
127. Friman V., Adlerberth I., Connell H. et al. Decreased expression of mannose-specific adhesins by *Escherichia coli* in the colonic microflora of immunoglobulin A-deficient individuals // *Infect. Immun.* – 1996. – Vol. 64 (7). – P. 2794-2798.
128. Suzuki K., Meek B., Doi Y. et al. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101 (7). – P. 1981-1986.
129. Cong Y., Feng T., Fujihashi K. et al. A dominant, coordinated T regulatory cell-IgA response to the intestinal microbiota // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009. – Vol. 106 (46). – P. 19256-19261.
130. Rey J., Garin N., Spertini F., Corthesy B. Targeting of secretory IgA to Peyer's patch dendritic and T cells after transport by intestinal M cells // *J. Immunol.* – 2004. – P. 172 (5). – P. 3026-3033.
131. Faure L., Spertini F., Corthesy B. Secretory IgA possesses intrinsic modulatory properties stimulating mucosal and systemic immune responses // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 175 (5). – P. 2793-2800.
132. Macpherson A. J., Gatto D., Sainsbury E. et al. A primitive T cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria // *Science.* – 2000. – Vol. 288 (5474). – P. 2222-2226.
133. Macpherson A. J., Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria // *Science.* – 2004. – Vol. 303 (5664). – P. 1662-1665.
134. Shroff K. E., Meslin K., Cebra J. J. Commensal enteric bacteria engender a self-limiting humoral mucosal immune response while permanently colonizing the gut // *Infect. Immun.* – 1995. – Vol. 63 (10). – P. 3904-3913.
135. Fagarasan S., Muramatsu M., Suzuki K. et al. Critical roles of activation-induced cytidine deaminase in the homeostasis of gut flora // *Science.* – 2002. – Vol. 298 (5597). – P. 1424-1427.
136. Peterson D. A., McNulty N. P., Guruge J. L., Gordon J. I. IgA response to symbiotic bacteria as a mediator of gut homeostasis // *Cell Host Microbe.* – 2007. – Vol. 2 (5). – P. 328-339.
137. Macpherson A. J., Harris N. L. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system // *Nat. Rev. Immunol.* – 2004. – Vol. 4 (6). – P. 478-485.
138. Snel J., Bakker M. H., Heidt P. J. Quantification of antigen-specific immunoglobulin A after oral booster immunization with ovalbumin in mice mono-associated with segmented filamentous bacteria or *Clostridium innocuum* // *Immunol. Lett.* – 1997. – Vol. 58 (1). – P. 26-28.
139. 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 // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67 (4). – P. 1992-2000.
140. Umesaki Y., Setoyama H. Structure of the intestinal flora responsible for development of the gut immune system in a rodent model // *Microbes Infect.* – 2000. – Vol. 2 (11). – P. 1343-1351.
141. Neutra M. R. M cells in antigen sampling in mucosal tissues // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 1999. – Vol. 236. – P. 17-32.

142. Wershil B. K., Furuta G. T. Gastrointestinal mucosal immunity // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 121 (2). – P. S380-S383.
143. Kelsall B., Strober W. Peyer's patch dendritic cells and the induction of mucosal immune responses // *Res. Immunol.* – 1997. – Vol. 148 (8-9). – P. 490-498.
144. Lycke N. T cell and cytokine regulation of the IgA response // *Chem. Immunol.* – 1998. – Vol. 71. – P. 209-234.
145. Brandtzaeg P., Farstad I. N., Johansen F. E. et al. The B-cell system of human mucosae and exocrine glands // *Immunol. Rev.* – 1999. – Vol. 171 (1). – P. 45-87.
146. Tsuji M., Suzuki K., Kitamura H. et al. Requirement for lymphoid tissue-inducer cells in isolated follicle formation and T cell-independent immunoglobulin A generation in the gut // *Immunol.* – 2008. – Vol. 29 (2). – P. 261-271.
147. Bouskra D., Brezillon C., Berard M. et al. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis // *Nature.* – 2008. – Vol. 456 (7221). – P. 507-510.
148. Snoeck V., Peters I., Cox E. The IgA system: a comparison of structure and function in different species // *Vet. Res.* – 2006. – Vol. 37 (3). – P. 455-467.
149. Brandtzaeg P., Johansen F.-E. Mucosal B cells: phenotypic characteristics, transcriptional regulation, and homing properties // *Immunol. Rev.* – 2005. – Vol. 206 (1). – P. 32-63.
150. Kaetzel C. S., Robinson J. K., Chintalacheruvu K. R. et al. The polymeric immunoglobulin receptor (secretory component) mediates transport of immune complexes across epithelial cells: a local defense function for IgA // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1991. – Vol. 88 (19). – P. 8796-8800.
151. Fagarasan S., Honjo T. Intestinal IgA synthesis: regulation of front-line body defenses // *Nat. Rev. Immunol.* – 2003. – Vol. 3 (1). – P. 63-72.
152. Brandtzaeg P., Pabst R. Let's go mucosal: communication on slippery ground // *Trends Immunol.* – 2004. – Vol. 25 (11). – P. 570-777.
153. Lindh E., Bjork I. Binding of secretory component to dimers of immunoglobulin A *in vitro*. Mechanism of the covalent bond formation // *Eur. J. Biochem.* – 1976. – Vol. 62 (2). – P. 263-270.
154. Dahm L. J., Jones D. P. Rat jejunum controls luminal thiol-disulfide redox // *J. Nutr.* – 2000. – Vol. 130 (11). – P. 2739-2745.
155. Nkabyo Y. S., Gu L. H., Jones D. P., Ziegler T. R. Thiol/disulfide redox status is oxidized in plasma and small intestine and colonic mucosa of rats with inadequate sulfur amino acid intake // *J. Nutr.* – 2006. – Vol. 136 (5). – P. 1242-1248.
156. Berdoz J., Blanc C. T., Reinhardt M. et al. In vitro comparison of the antigen-binding and stability properties of the various molecular forms of IgA antibodies assembled and produced in CHO cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1999. – Vol. 96 (3). – P. 3029-3034.
157. Haneberg B. Immunoglobulins in feces from infants fed human or bovine milk // *Scand. J. Immunol.* – 1974. 3 (2). – P. 191-197.
158. Ma J. K., Hikmat B. Y., Wycoff K. et al. Characterization of a recombinant plant monoclonal secretory antibody and preventive immunotherapy in humans // *Nat. Med.* – 1998. – Vol. 4 (5). – P. 601-606.
159. Quan C. P., Berneman A., Pires R. et al. Natural polyreactive secretory immunoglobulin A autoantibodies as a possible barrier to infection in humans // *Infect. Immun.* – 1997. – Vol. 65 (10). – P. 3997-4004.
160. Bouvet J. P., Fischetti V. A. Diversity of antibody-mediated immunity at the mucosal barrier // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67 (6). – P. 2687-2691.
161. Bouvet J. P., Dighiero G. From natural polyreactive autoantibodies to a la carte monoreactive antibodies to infectious agents: is it a small world after all? // *Infect. Immun.* – 1998. – Vol. 66 (1). – P. 1-4.
162. Kronvall G., Simmons A., Myhre E. B., Jonsson S. Specific absorption of human serum albumin, immunoglobulin A, and immunoglobulin G with selected strains of group A and G streptococci // *Infect. Immun.* – 1979. – Vol. 25 (1). – P. 1-10.

163. Macpherson A. J., Geuking M. B., McCoy K. D. Immune responses that adapt the intestinal mucosa to commensal intestinal bacteria // *Immunol.* — 2005. — Vol. 115 (2). — P. 153–162.
164. Brandtzaeg P., Fjellanger I., Gjeruldsen S. T. Adsorption of immunoglobulin A onto oral bacteria *in vivo* // *J. Bacteriol.* — 1968. — Vol. 96 (1). — P. 242–249.
165. Van der Waaij L. A., Limburg P. C., Mesander G., van der Waaij D. In vivo IgA coating of anaerobic bacteria in human faeces // *Gut.* — 1996. — Vol. 38 (3). — P. 348–354.
166. Bevins C. L. Events at the host-microbial interface of the gastrointestinal tract. V. Paneth cell α -defensins in intestinal host defense // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2005. — Vol. 289 (2). — P. G173–G176.
167. Hecht G. Innate mechanisms of epithelial host defense: spotlight on intestine // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 1999. — Vol. 277 (3). — P. C351–C358.
168. Neutra M. R., Mantis N. J., Kraehenbuhl J. P. Collaboration of epithelial cells with organized mucosal lymphoid tissues // *Nat. Immun.* — 2001. — Vol. 2 (11). — P. 1004–1009.
169. Bevins C. L. The Paneth cell and the innate immune response // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 20 (6). — P. 572–580.
170. Ouellette A. J. Defensin-mediated innate immunity in the small intestine // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 18 (2). — P. 405–419.
171. Porter E. M., Bevins C. L., Ghosh D., Ganz T. The multifaceted Paneth cell // *Cell. Mol. Life.* — 2002. — Vol. 59 (1). — P. 156–170.
172. Lehrer R. I., Bevins C. L., Ganz T. Defensins and other antimicrobial peptides // *Mucosal Immunology* (3rd ed.) / Eds.: Mestecky J., Bienstock J., Lamm M. E. et al. N. Y.: Academic. 2004. — P. 95–110.
173. Selsted M. E., Miller S. I., Henschen A. H., Ouellette A. J. Enteric defensins: antibiotic peptide components of intestine host defense // *J. Cell Biol.* — 1992. — Vol. 118 (4). — P. 929–936.
174. Ayabe T., Satchell D. P., Wilson C. L. et al. Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria // *Nat. Immun.* — 2000. — Vol. 1 (2). — P. 113–118.
175. Vaishnava S., Behrendt C. L., Ismail A. S. et al. Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2008. — Vol. 105 (52). — P. 20858–20863.
176. Ayabe T., Wulff H., Darmoul D. et al. Modulation of mouse Paneth cell alpha-defensin secretion by mKCa1, a Ca²⁺-activated, intermediate conductance potassium channel // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277 (5). — P. 3793–3800.
177. Satoh Y., Habara Y., Ono K., Kanno T. Carbamylcholine- and catecholamine-induced intracellular calcium dynamics of epithelial cells in mouse ileal crypts // *Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 108 (5). — P. 1345–1356.
178. Ghosh D., Porter E. M., Shen B. et al. Paneth cell trypsin is the processing enzyme for human defensin-5 // *Nat. Immun.* — 2002. — Vol. 3 (6). — P. 583–590.
179. Tanabe H., Yuan J., Zaragoza M. M. et al. Paneth cell alpha-defensins from rhesus macaque small intestine // *Infect. Immun.* — 2004. — Vol. 72 (3). — P. 1470–1478.
180. Eckmann L. Defence molecules in intestinal innate immunity against bacterial infections // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 21 (2). — P. 147–151.
181. Hooper L. V., Stappenbeck T. S., Hong C. V., Gordon J. I. Angiogenins: a new class of microbicidal proteins involved in innate immunity // *Nat. Immunol.* — 2003. — Vol. 4 (3). — P. 269–273.
182. Kishimoto K., Liu S., Tsuji T. et al. Endogenous angiogenin in endothelial cells is a general requirement for cell proliferation and angiogenesis // *Oncogene.* — 2005. — Vol. 24 (3). — P. 445–456.
183. Pecters T., Vantrappen G. The Paneth cell: a source of intestinal lysozyme // *Gut.* — 1975. 16 (7). — P. 553–558.
184. Mahida Y., Rose F., Chang W. Antimicrobial peptides in gastrointestinal tract // *Gut.* — 1997. — Vol. 40 (2). — P. 161–163.
185. Takano M., Koyama Y., Nishikawa H. et al. Segment-selective absorption of lysozyme in the intestine // *Eur. J. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 502 (1–2). — P. 149–155.

ГЛАВА 5. ДЕТОКСИКАЦИЯ И ВЫВЕДЕНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ И ЭНДОГЕННЫХ ТОКСИЧНЫХ СУБСТАНЦИЙ, РАЗРУШЕНИЕ МУТАГЕНОВ, АКТИВАЦИЯ ПРОЛЕКАРСТВ СИМБИОНТНЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ

В последние 10–15 лет симбиотическая ассоциация организма человека и его микробиоты стала все более отчетливо восприниматься как некая целостность. Организм человека предлагается рассматривать как гибрид млекопитающего и бактерий [1], либо как «суперорганизм» [2], повреждение которого будет сопровождаться изменением метаболического профиля консорциума. Метаболический статус суперорганизма определяется тесной интеграцией генетически детерминированных метаболических процессов эукариотического и прокариотических организмов — трансгенным кометаболизмом многих субстратов [3]. Концепция суперорганизма породила новую парадигму биологии человека и, вероятно, в будущем повлияет на подходы к терапии и профилактики ряда заболеваний [4]. Взаимодействие микробиоты и организма хозяина, определяющее метаболический фенотип последнего [5, 6], может в значительной степени влиять на формирование фармакологических профилей лекарственных субстанций в биосредах человека [7, 8].

Условно-патогенная микрофлора, заселяющая желудочно-кишечный тракт при дисбиотических состояниях, способна продуцировать широкий спектр канцерогенных субстанций. В связи с этим очень важна антиканцерогенная активность симбионтных микроорганизмов данного биотопа. Противоопухолевые и антиметастатические эффекты симбионтной микрофлоры обусловлены:

- способностью сахаролитических анаэробных бактерий (бифидобактерий, лактобацилл и пропионовокислых микроорганизмов) закислять среду кишечника и тем самым ингибировать активность ферментов, участвующих в образовании канцерогенов;
- потенциалом бутирата (суточная продукция микрофлорой короткоцепочечных жирных кислот достигает 400 ммоль [116]) не только закислять внутрикишечную среду, но и непосредственно ингибировать генотоксическую активность нитрозаминов и пероксида водорода [117];
- способностью масляной кислоты индуцировать апоптоз в опухолевых клетках толстой кишки по р53-независимому сигнальному пути [118];
- активность бутирата как ингибитора процесса активации фактора транскрипции NF- κ B в мононуклеарах и макрофагах интерстиция толстой кишки, что сопровождается подавлением экспрессии провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β , TNF- α , TNF- β) [119, 120];
- антагонистической активностью нормофлоры в отношении бактерий-продуцентов ферментов и метаболитов, обладающих канцерогенной активностью;
- способностью стимулировать противоопухолевый иммунитет макроорганизма [174];
- прямым цитостатическим и цитотоксическим действием симбионтных микроорганизмов и их метаболитов на малигнизированные эпителиоциты [9–14];
- способностью представителей доминантной микрофлоры желудочно-кишечного тракта (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Eggethella*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*) трансформировать неперевариваемые лигнаны и флавоноиды (фитоэстроге-

ны, относящиеся к соединениям группы полифенолов) растительного происхождения в биологически активные производные, обладающие антиканцерогенными эффектами [108–115].

Сказать что-то конкретно о наиболее канцерогенных диетах или продуктах питания пока невозможно в силу отсутствия подтвержденных экспериментальных данных и клинических наблюдений [15]. Но хорошо известен перечень энзимов, экспрессируемых микрофлорой толстой кишки, которые могут продуцировать канцерогены. В список таких ферментов входят: β -гликозидазы, β -глюкуронидазы, азо- и нитроредуктазы, арилсульфатазы и алкогольдегидрогеназы [16, 17].

Растения синтезируют широкий спектр антрахинонов, дитерпеноидов и флавоноидов в виде гликозидов [18], которые могут попадать в желудочно-кишечный тракт человека в составе овощей, фруктов, ягод и некоторых напитков: чая, вина. Роль гликозидов в физиологии растений мало изучена. Считается, что гликозиды представляют собой средство удаления ядовитых веществ из растительных клеток путем их связывания и превращения в инертные формы. Гликозиды, плохо абсорбируясь в тонкой кишке, транзитом попадают в толстую кишку, где под влиянием бактериальных β -гликозидаз теряют углеводную часть молекулы и превращаются в агликоны. Многие агликоны флавоноидов, антрахинонов и дитерпенов способны вызывать мутагенные эффекты [18]. Доказано, что при гидролизе гликозида циказин выделяется канцерогенный агликон метилазоксиметанол [19]. Однако токсикологическое значение гидролитического расщепления гликозидов бактериальной микрофлорой не поддается однозначной оценке — значительная часть агликонов обладает мощной антиканцерогенной активностью [20, 21]. Например, биоактивный компонент *Radix Ginseng* (корень женьшеня) гинзенозид Rb1 (тритерпеновый гликозид) начинает проявлять выраженную противоопухолевую и антиаллергическую активность только после метаболической активации, осуществляемой бактериальными β -D-гликозидазами [128].

Многие гидрофобные соединения эндогенного происхождения, ксенобиотики подвергаются окислительной биотрансформации (гидроксилированию) в печени при участии различных изоформ цитохрома P-450 [22, 23] и в последующем выводятся из организма в виде конъюгатов (часто в виде глюкуронидов) [24]. Канцерогены (бензо (а)пирен и другие полициклические ароматические углеводороды, гетероциклические амины) после гидроксилирования приобретают канцерогенные свойства, но становятся мало токсичными после конъюгации с глюкуроновой кислотой и в таком виде выводятся из организма. Однако попадая с желчью в кишечник, могут подвергаться деконъюгации под влиянием β -глюкуронидазы условно-патогенных бактерий. В результате гидролитического деконъюгирования нетоксичного соединения выделяется генотоксичный метаболит. Канцерогенные эффекты продуктов бактериальной деконъюгации могут существенно возрасти при возникновении энтерогепатической циркуляции таких соединений [25, 26]. Кроме того, и некоторые резидентные бактерии (*Eubacterium spp.*) посредством гидроксилирования способны конвертировать проканцероген 2-амино-3-метил-3Н-имидазо[4, 5-f]хинолин — продукт пиролиза креатинина и сахаров — в канцероген [15, 27–31].

В отличие от этого, симбионтные микроорганизмы (бифидобактерии, лактобациллы) проявляют прямой антагонистический эффект в отношении 2-амино-3-метил-3Н-имидазо[4,5-f]хинолина. Механизм антиканцерогенного действия

бифидо- и лактобактерий пока не установлен. Предполагается, что наблюдаемый эффект обусловлен либо энзиматической инактивацией канцерогена, либо сорбированием токсиканта бактериальной клеткой и последующим его выведением с каловыми массами [32–35]. Кроме того, установлено, назначение пробиотиков (*L. acidophilus*) на фоне высокобелковой диеты сопровождается почти двукратным снижением активности β -глюкуронидазы и нитроредуктазы в кишечном содержимом [129, 130].

Гетероциклические и ароматические нитросоединения, образующиеся при горении топлива в двигателях внутреннего сгорания, обладают потенциально высокой генотоксичностью [34–36]. А настоящими канцерогенами они становятся после окислительно-восстановительной биотрансформации. Реакции восстановления гетероциклических и ароматических нитросоединений могут осуществляться как в организме хозяина, так и бактериальной микрофлорой в кишечнике. В случае восстановления нитробензолов [37], мононитротолуенов [38], циклических нитросоединений [39] наиболее весомая роль принадлежит редуктазной активности микроорганизмов. Следует заметить также, что при минимальном участии микрофлоры тонкой кишки, восстановительная биотрансформация органических нитросоединений осуществляется микрофлорой толстой кишки [40–42]. При этом установлено, что скорость пассажа через кишечник ароматических нитропроизводных, меченых радиоактивным углеродом ^{14}C , у животных-эубионтов была намного выше в сравнении с животными-гнотобионтами [43]. Обращает на себя внимание и то, что нитроредуктазная активность смешанной кишечной микрофлоры намного выше той, которую можно наблюдать при использовании чистых бактериальных культур [44].

Множество азопроизводных используется в качестве пищевых красителей и красящих пигментов в производстве косметики и кожи. При поступлении в толстую кишку азокрасители могут восстанавливаться кишечной микробиотой в различные аминазо-метаболиты, некоторые из них генотоксичны. Например, краситель «прямой черный 38» посредством бактериального восстановления превращается в бензидин — индуктор рака мочевого пузыря [45, 46].

Дрожжи (одноклеточные грибы) рода *Candida* представляют собой обычный компонент микрофлоры человека. В нормальных условиях вегетирование дрожжей ограничивается симбионтной микрофлорой (лакто-, бифидобактериями и др.). Однако при дисбиотических состояниях размножение и рост данных грибов может выходить из-под контроля. Дрожжи, ферментируя углеводы, способны в значительном количестве продуцировать этиловый спирт и ацетальдегид. В популяционных исследованиях установлено, что этанол, поступающий в организм и как диетический продукт, и синтезируемый микроорганизмами, представляет собой фактор риска возникновения злокачественных новообразований [47–51]. Этанол прямо ограничивает биодоступность фолиевой кислоты (витамин B₉). Фолаты в форме 5-метилтетрагидрофолата обеспечивают синтез метионина посредством метилирования гомоцистеина. При их участии в форме 5,10-метилентетрагидрофолата осуществляется превращение деоксиуридилата (dUMP) в деокситимидилат (dTMP) — лимитирующий нуклеотид при синтезе ДНК [52]. А дефицит фолиевой кислоты существенно увеличивает риск колоректального канцерогенеза в результате:

- нарушения метилирования ДНК и белков-промоуторов экспрессии генов [53, 54];
- увеличения частоты возникновения одно- и двунигетивых разрывов ДНК [55];

– возникновения мутаций при ошибочной замене азотистых оснований (урацила на тимин) во время синтеза ДНК [56, 57].

Многие симбионтные бактерии, обитающие в толстой кишке, экспрессируют алкогольдегидрогеназную активность. Бактериальная алкогольдегидрогеназа участвует в энзиматической конверсии сахаров в этиловый спирт. Однако в условиях излишнего поступления этанола извне или избыточного синтеза данного одноатомного спирта дрожжами, алкогольдегидрогеназа способствует накоплению ацетальдегида в кишечном содержимом [58, 59]. Ацетальдегид – известный канцероген [60]. Канцерогенные эффекты ацетальдегида обусловлены:

– способностью ковалентно связываться с различными белками, изменяя их структуру и функции, что, в частности, проявляется ингибированием энзимов, принимающих участие в метилировании и репарации ДНК [61, 62];

– опосредованной супероксидным анион-радикалом, выделяющимся в реакции окисления ацетальдегида ксантиноксидазой, окислительной деградации фолиевой кислоты и ее производных (разрыв связи C9–N10); среди всех фолатов наиболее чувствительным к разрушающему действию супероксида оказался 5-метилтетрагидрофолат [63].

Но следует заметить, что проканцерогенные эффекты ацетальдегида нивелируются аспирином и другими ингибиторами циклооксигеназ [84]. Кроме того, обеспечение организма млекопитающих фолатами осуществляется не только за счет поступления витамина B₉ с продуктами питания, но и, частично, посредством синтеза фолиевой кислоты резидентной микрофлорой (бифидобактериями и другими симбионтами) желудочно-кишечного тракта [50, 85–89].

Бактериальное восстановление в толстой кишке подвергаются и поступающие с продуктами питания и водой нитрат-анионы. Нитриты, продукт бактериального восстановления нитратов, в организме млекопитающих конвертируются в N-нитрозосоединения, многие из которых канцерогенны [64–66]. Но, наверное, наибольшую потенциальную канцерогенную опасность таит в себе дальнейшее бактериальное восстановление нитритов до оксида азота. Способностью восстанавливать нитрит-анионы до NO· обладают такие факультативные анаэробы как *Escherichia coli*, *Lactobacillus farciminis* [67–70]. Синтез оксида азота симбионтной микрофлорой – физиологический процесс. Оксид азота, как вторичный мессенджер, участвует в поддержании оптимального уровня кровотока и синтеза муцина [71], в регуляции иммунных [72], воспалительных реакций [70] и моторики кишечника [73–75]. И именно симбионтная микрофлора играет основную роль в физиологической продукции NO· в желудочно-кишечном тракте [69].

Оксид азота представляет собой относительно устойчивый свободный радикал, способный диффундировать в толщу слизистой оболочки из просвета кишечной трубки, оказывая различные физиологические эффекты. Но развитие событий приобретает патофизиологический характер при одновременном появлении в биосредах и оксида азота, и супероксидного анион-радикала. Высокие скорости продукции NO· в толстой кишке [69] и супероксида в ксантиноксидазной реакции окисления ацетальдегида [63] могут обеспечить опасный уровень спонтанного генерирования такого прооксиданта как пероксинитрит (ONOO· [76]. Реакция между супероксидным анион-радикалом и оксидом азота протекает почти с диффузионно контролируемой скоростью ($k_2 = (6,7 \pm 0,9) \cdot 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$). При таком условии присутствие супероксиддисмутазы никак не ограничивает самопроизвольный синтез ONOO· [77]. Пероксинитрит при физиологических значениях

величины pH на 80% представлен в виде анионной формы и на 20% в виде пероксинитровой кислоты (ONOOH, pKa=6,8) [78, 79]. Подвергшийся протонированию пероксинитрит по реакционной способности не намного уступает гидроксильному радикалу (ONOOH, E₀=+2,1 V) [80] и быстро (время полужизни менее 0,1 с) подвергается декомпозиции с выделением в виде интермедиата гидроксильного радикала – мощнейшего окислителя [81, 82]. Кроме того, взаимодействие пероксинитрита и диоксида углерода в биологических средах приводит к образованию нитрозопероксокарбоната ($k_2=5,7 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) [83]. Время полужизни данного аддукта составляет менее одной миллисекунды [80]. Интермедиаты нитрозопероксокарбоната значительно увеличивают пероксинитрит-зависимое нитрирование ароматических соединений, интенсивность реакций свободнорадикального окисления биомолекул [83]. Современные представления о pH-зависимых путях трансформации пероксинитрита представлены на рис. 5.1.

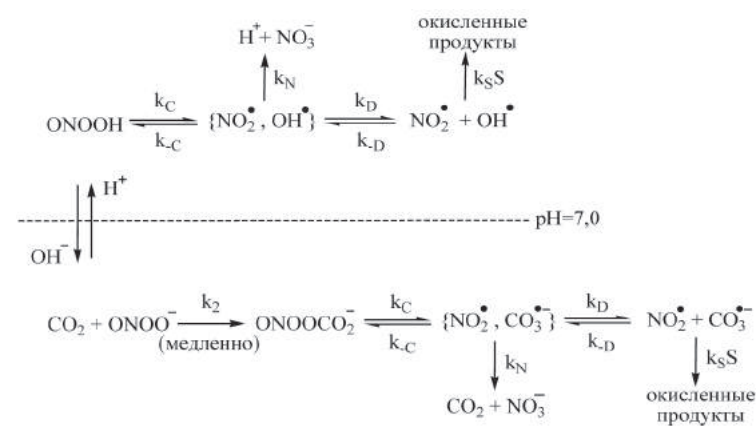
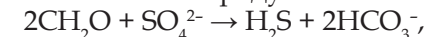


Рис. 5.1. pH-зависимые пути трансформации пероксинитрита [175]

Естественно предположить, что выявленная в популяционных исследованиях прямая корреляционная связь между уровнем потребления этилового алкоголя и встречаемостью колоректальных новообразований обусловлена проявлением потенцирования генотоксических свойств производных оксида азота и этилового алкоголя. Действительно, при употреблении этилового алкоголя ацетальдегид продуцируется во всех тканях организма и во всех тканях (при участии ксантиноксидазы) стимулируется продукция супероксидного анион-радикала. Но только в толстой кишке может интенсивно генерироваться (резидентной микрофлорой) оксид азота, что делает слизистую оболочку кишечника местом гиперпродукции пероксинитрита со всеми вытекающими из этого обстоятельства генотоксическими эффектами.

Сульфидогенные бактерии, использующие сульфат-анион как терминальный акцептор электронов при окислении органических субстратов и выделяющие сероводород в качестве побочного продукта:



часто обнаруживаются (примерно у половины европейцев) в составе микрофлоры кишечника. В подавляющем большинстве случаев (до 90%) сульфатредуцирующие бактерии, обитающие в желудочно-кишечном тракте людей, представ-

лены *Desulfovibrio spp.*, другие виды — *Desulfobacter*, *Desulfobulbus* и *Desulfotomaculum* встречаются гораздо реже. В качестве источника углерода и энергии перечисленные сульфидогенные бактерии используют лактат, пируват, этиловый алкоголь и некоторые жирные кислоты [15]. Сульфатредуцирующие микроорганизмы находятся в состоянии жесткой конкуренции с симбиотными метаногенными бактериями [90–92] и заселяют просвет кишечника при дисбиотических состояниях [93]. Vegetирование сульфидогенных бактерий в желудочно-кишечном тракте сопровождается падением уровня сульфат-аниона в крови, нарушением детоксицирующей функции печени и проявлением токсических свойств сероводорода: подавлением β -окисления жирных кислот в митохондриях колоноцитов [94, 95]; нарушением баланса между пролиферацией, дифференциацией и апоптозом в эпителиальной выстилке кишечника [96–98]; прямым и опосредованным генотоксическим действием [99–102]; стимулированием продукции оксида азота эпителиальными клетками кишечника [15]. Поэтому не удивительно, что в популяционных клинических исследованиях выявлена ассоциативная связь между уровнем H_2S в кишечнике и вероятностью возникновения неспецифического язвенного колита, колоректальных неоплазий [103–107].

Важным представляется и участие симбиотных микроорганизмов в биодеградации оксалатов, поступающих в желудочно-кишечный тракт в составе пищевых продуктов растительного происхождения (салат, шпинат, картофель) и молока. Наиболее интенсивно оксалаты утилизируются симбиотным анаэробом *Oxalobacter formigenes*, трансформирующим их в формат и диоксид углерода [121]. Установлено, что при дисбиотических состояниях (характеризующихся отсутствием *O. formigenes* в составе кишечной микрофлоры) значительно возрастает риск возникновения уролитиаза [122], а у больных мочекаменной болезнью, как правило, определяются низкие уровни показателей колонизации кишечника данным микроорганизмом [123]. И, естественно, назначение в качестве пробиотика культуры *O. formigenes* сопровождается возрастанием оксалатдеградирующей активности кишечной микрофлоры и, соответственно, уменьшением экскреции солей щавелевой кислоты с мочой [124]. Поэтому весьма вероятно, что широкая распространенность мочекаменной болезни (больные с уролитиазом составляют практически половину всех больных, обращающихся за урологической помощью [125]) — одно из последствий нарушения микроэкологического баланса в желудочно-кишечном тракте у значительной части населения Российской Федерации. И, по-видимому, это характерно не только для России — 10–12% мужчин и 5% женщин, проживающих в США, страдают от образования камней в почках и других органах мочевыделительной системы [126]. Обращает на себя внимание то, что период социально-политической неустойчивости, экономических неурядиц конца XX столетия в России сопровождался как существенным увеличением распространенности дисбиотических состояний, так и ростом заболеваемости мочекаменной болезнью среди взрослого населения и подростков [127].

В желудочно-кишечный тракт практически постоянно попадают различные токсиканты, содержащиеся в продуктах питания и воде. В перечень этих токсикантов входят и тяжелые металлы: мышьяк, кадмий, свинец, хром и ртуть. Организм млекопитающих располагает целым рядом протективных механизмов, обеспечивающих предупреждение накопления в биосредах реактивных форм ионов тяжелых металлов [155, 156]. Но первый и, может быть, самый эффективный, эшелон защиты представляет собой резидентная микрофлора желудочно-

кишечного тракта [156, 157]. На примере шестивалентного хрома [Cr (VI)] показано, что симбиотные бактерии способны восстанавливать катионы тяжелых металлов (что обычно сопровождается уменьшением их растворимости, биодоступности и токсичности [158–160]) и препятствовать абсорбции ионов тяжелых металлов из просвета кишечника путем накопления и удержания их в составе бактериальных клеток, что в итоге обеспечивает выведение в течение суток до 11–24 мг металла с фекальными массами [161–163]. В эксперименте установлено, что долгосрочное поступление соединений хрома с питьевой водой (в суточной дозе 2,4 мг/кг) сопровождается стимуляцией роста резидентной микрофлоры кишечника, т. е. Cr (VI) в определенной степени мимикрирует эффекты пребиотиков [164]. Может быть, это самое существенное — микробиоценоз желудочно-кишечного тракта как единое целое способен адаптивно реагировать на величину предъявляемой токсической нагрузки. Иными словами, возрастание дозовой нагрузки при пероральном поступлении тяжелых металлов сопровождается усилением протекторной активности резидентной микрофлоры, что делает безопасным длительное употребление воды при содержании шестивалентного хрома в диапазоне концентраций 1–10 мг/л [165–173].

Постепенно становится общепризнанным, что особый метаболический паттерн и необычный фармакодинамический профиль лекарственных соединений у некоторых пациентов, при идентичных условиях применения препаратов, прямо ассоциированы с межсубъектными различиями кишечных микробиоценозов [131]. И все же пока наши представления о роли индигенных микроорганизмов в экспрессии генома и биологии постнатального развития млекопитающих нередко весьма механистичны. Успехи генетики конца XX столетия породили иллюзорную надежду на то, что проблема персонализации лекарственной терапии может быть решена путем генотипирования индивида. Именно с фармакогеномикой связывались перспективы по повышению эффективности лекарственных средств и снижению вероятности возникновения побочных реакций [132–137]. Однако оптимизм относительно перспектив данного подхода в решении проблемы индивидуализации медикаментозной терапии таял по мере установления ограничений, присущих фармакогеномике:

- пути биотрансформации лекарственных соединений в организме млекопитающих генетически predeterminedены не абсолютно — метаболический профиль медикаментозных субстанций можно предсказать лишь с долей вероятности [138];

- индивидуальный метаболический фенотип в значительной степени определяется факторами внешней среды, влияющими на экспрессию генов или прямо участвующих в конверсии лекарственных субстанций (диета, кишечный микробиом, одновременное назначение других лекарственных средств, возраст, болезни). Кстати, кишечная микрофлора, как фактор внешней среды, оказывает влияние и на экспрессию генов в организме хозяина, и может прямо участвовать в биоконверсии лекарственных соединений [139, 140]. В связи с этим настоятельно потребовалось новое видение решения данной проблемы.

Использование новейших аналитических технологий, таких как ядерно-магнитная резонансная спектроскопия высокого разрешения [141], высокоэффективных газо-жидкостных хромато-масс-спектрометрических методик [142, 143], технологий метагеномики [144, 145], мимикрирования человеческого кишечного микробиоценоза на биологических моделях [146, 147] позволило сформулировать концепцию фармакометабономики — новейшую концепцию персо-

нализации лекарственной терапии [148, 149]. Это первый, может быть самый главный, шаг по пути решения проблемы фенотипирования конкретного организма и персонализации лечения. Уже убедительно показано, что ответ индивидуума (консорциума макроорганизма и его микробиоты) на воздействие различных лекарственных субстанций и пищевых диет может быть с высокой точностью предсказан путем определения спектра метаболитов в моче пре-дозы метаболитических тест-соединений [149–151]. Фармакометабономика, как подход к решению проблемы индивидуализации лекарственной терапии, имеет значительные преимущества перед фармакогеномикой:

– наличие лабораторно-технической и методической базы, доступность необходимых биологических жидкостей (мочи, плазмы крови), относительная простота пробоподготовки и аналитических манипуляций;

– способность метаболитических профилей тест-субстанций отражать влияние на метаболитический фенотип не только генетически детерминированных факторов, но и факторов окружающей среды;

– обладание эвристическим потенциалом – возможностью обнаружения неожиданных (новых) биомаркеров и их комбинаций, поскольку обеспечивается одновременное количественное определение множества метаболитов [151–154].

Метаболические процессы обеспечиваемые микрофлорой желудочно-кишечного тракта млекопитающих и биотрансформация различных соединений в организме хозяина неразрывно связаны. Они дополняют друг друга. В просвете кишечника, соответственно физико-химическим условиям, осуществляются, главным образом, реакции гидролитического расщепления и восстановления различных химических соединений. Продукты этих реакций биотрансформации ксенобиотиков, в большинстве случаев более токсичные, чем исходные соединения, в последующем подвергаются конъюгации в печени и в виде нетоксичных конъюгатов выводятся из организма.

И все же возникает вопрос, почему в кишечнике при участии микрофлоры осуществляется токсификация целого ряда химических соединений как природного происхождения, так и получаемых синтетически. Вопрос этот риторический – ответа на него пока нет. В качестве предположения можно сказать, что большая часть химических соединений, претерпевающих в кишечнике бактериальную токсификацию, представляют собой гидрофобные соединения. Они хорошо абсорбируются из просвета кишечной трубки в составе хиломикрон и минуя печень могут накапливаться в жировой ткани, образуя депо и оказывая длительные токсические эффекты. Однако, подвергаясь бактериальной биотрансформации, становясь более полярными и реакционноспособными, они быстрее включаются в реакции конъюгации (т. е. быстрее теряют токсические свойства) и легче выводятся из организма. Таким образом, наблюдаемая нами токсификация некоторых химических соединений в кишечнике – компромисс, найденный в процессе биологической эволюции. При выборе варианта: длительное воздействие токсикантов на весь организм или менее длительное воздействие, преимущественно, на кишечник и печень, предпочтение было отдано второму варианту. И, как это ни странно выглядит, но получается, что биотоксификация липофильных субстанций в толстой кишке – детоксикация (ограничение распространенности токсических эффектов и ускорение элиминации) в масштабах всего организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Goodacre R. Metabolomics of a superorganism // *J. Nutr.* – 2007. – Vol. 137 (1). – P. 259S–266S.
2. Lederberg J. Infectious history // *Science.* – 2000. – Vol. 288 (5464). – P. 287–293.
3. Nicholson J. K., Holmes E., Wilson I. D. Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2005. – Vol. 3 (5). – P. 431–438.
4. Nicholson J. K. Global systems biology, personalized medicine and molecular epidemiology // *Mol. Sys. Biol.* – 2006. – Vol. 2. – P. 52 (article number).
5. Holmes E., Nicholson J. K. Variation in gut microbiota strongly influences individual rodent phenotypes // *Toxicol. Sci.* – 2005. – Vol. 87 (1). – P. 1–2.
6. Gavaghan McKee C. L., Wilson I. D., Nicholson J. K. Metabolic phenotyping of nude and normal (Alpk: ApfCD, C57BL10J) mice // *J. Proteome Res.* – 2006. – Vol. 5 (2). – P. 378–384.
7. Nicholson J. K., Holmes E., Lindon J. C., Wilson I. D. The challenges of modeling mammalian biocomplexity // *Nat. Biotechnol.* – 2004. – Vol. 22 (10). – P. 1668–1674.
8. Clayton T. A., Lindon J. C., Cloarec O. et al. Pharmacometabonomic phenotyping and personalized drug treatment // *Nature.* – 2006. – Vol. 440 (7087). – P. 1073–1077.
9. Янковский Д. С., Бережной В. В., Шунько Е. Е. и др. Настоящее и будущее пробиотиков как биокорректоров микробиологических нарушений // *Соврем. педиатр.* – 2004. – № 1 (2). – С. 111–118.
10. Шендеров Б. А. Микробиологические аспекты канцерогенеза // *Антибиот. химиотер.* – 1990. – Vol. 35 (3). – P. 165–170.
11. Cevikbas A., Yemni E., Ezzedenn F. W. et al. Antitumoral, antibacterial and antifungal activities of kefir and kefir grain // *Phytother. Res.* – 1994. – Vol. 8 (2). – P. 78–82.
12. Marteau P., Rambaud J. C. Potential of using lactic acid bacteria for therapy and immunomodulation in man // *FEMS Microbiol. Rev.* – 1993. – Vol. 12 (1–3). – P. 207–220.
13. Минушкин О. Н., Ардатская М. Д., Бабин В. Н. и др. Дисбактериоз кишечника // *Рос. мед. журнал.* – 1999. – № 3. – С. 40–45.
14. Bourlioux P., Koletzko B., Gaurner F., Braesco V. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium «The Intelligent Intestine» held in Paris, June 14, 2002 // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2003. – Vol. 78 (4). – P. 675–683.
15. Huysck M. M., Gaskins H. R. Commensal bacteria, redox stress, and colorectal cancer: mechanisms and models // *Exp. Biol. Med.* (Maywood). – 2004. – Vol. 229 (7). – P. 586–597.
16. Rowland I. R. Toxicology of the colon: role of the intestinal microflora / Gibson G. R., Macfarlane G. T. (eds.) *Human Colonic Bacteria: Role in nutrition, physiology, and pathology.* – Boca Raton: CRC Press, 1995. – P. 155–174.
17. McBain A. J., MacFarlane G. T. Ecological and physiological studies on large intestinal bacteria in relation to production of hydrolytic and reductive enzymes involved in formation of genotoxic metabolites // *J. Med. Microbiol.* – 1998. – Vol. 47 (5). – P. 407–416.
18. Brown J. P. Hydrolysis of glycosides and esters // *Role of the Gut Flora in Toxicity and Cancer* / Ed.: Rowland I. R. – London: Academic Press, 1988. – P. 109–144.
19. Laqueur G. L., Spatz M. The toxicology of cycasin // *Cancer Res.* – 1968. – Vol. 28 (11). – P. 2262–2267.
20. Wattenberg L. W., Leong J. L. Inhibition of the carcinogenic action of benzo (a)pyrene by flavones // *Cancer Res.* – 1970. – Vol. 30 (7). – P. 1922–1925.
21. Aldrick A. J., Lake B. G., Rowland I. R. Modification *in vivo* heterocyclic amine genotoxicity by dietary flavonoids // *Mutagenesis.* – 1989. – Vol. 4 (5). – P. 365–370.
22. Щербakov В. М., Тихонов А. В. Изоформы цитохрома P-450 печени человека. – М.: Биохим. технологии, 1995. – 102 с.
23. Кржечковская В. В. Мембрансвязанный цитохром B₅. Роль цитохрома B₅ в регуляции активности цитохрома P-450 // *Мембраны.* – 2005. – № 2 (26). – С. 10–22.

24. Чекман И. С., Гриневич А. И. Конъюгация ксенобиотиков // Фармакол. токсикол. — 1988. — № 1. — С. 86–93.
25. Renwick A. G., Drasar B. S. Environmental carcinogens and large bowel cancer // Nature. — 1976. — Vol. 263 (5574). — P. 234–235.
26. Chipman J. K., Millburn P., Brooks T. M. Mutagenicity and *in vivo* disposition of biliary metabolites of benzo (a)pyrene // Toxicol. Lett. — 1983. — Vol. 17 (3–4). — P. 233–240.
27. Carman R. J., Van Tassel R. L., Kingston D. G. et al. Conversion of IQ, a dietary pyrolysis carcinogen to a direct-acting mutagen by normal intestinal bacteria of humans // Mutat. Res. — 1988. — Vol. 206 (3). — P. 335–342.
28. Bashir M., Kingston D. G., Carman R. J. et al. Anaerobic metabolism of 2-amino-3-methyl-3H-imidazo[4, 5-f]quinoline (IQ) by human fecal flora // Mutat. Res. — 1987. — Vol. 190 (3). — P. 187–190.
29. Rumney C. J., Rowland I. R., O'Neill I. K. Conversion of IQ to 7-OHIQ by gut microflora // Nutr. Cancer. — 1993. — Vol. 19 (1). — P. 67–76.
30. Hambly R. J., Rumney C. J., Fletcher J. M. et al. Effects of high- and low-risk diets on gut microflora-associated biomarkers of colon cancer in human flora-associated rats // Nutr. Cancer. — 1997. — Vol. 27 (3). — P. 250–255.
31. Kassie F., Rabot S., Kundi M. et al. Intestinal microflora plays a crucial role in the genotoxicity of the cooked food mutagen 2-amino-3-methylimidazo[4, 5-f]quinoline (IQ) // Carcinogenesis. — 2001. — Vol. 22 (10). — P. 1721–1725.
32. Reddy B. S., Rivenson A. Inhibitory effect of *Bifidobacterium longum* on colon mammary, and liver carcinogenesis induced by 2-amino-3methyl-imidazo[4, 5-f]quinoline, a food mutagen // Cancer Res. — 1993. — Vol. 53 (17). — P. 3914–3918.
33. Knasmüller S., Steinkellner H., Hirschl A. M. et al. Impact of bacteria in dairy products and of the intestinal microflora on the genotoxic and carcinogenic effects of heterocyclic aromatic amines // Mutat. Res. — 2001. — Vol. 480–481: 129–138.
34. Busby W. F., Garner R. C., Chow F. L. et al. 6-Nitrochrysene is a potent tumorigen in newborn mice // Carcinogenesis. — 1985. — Vol. 6 (5). — P. 801–803.
35. Busby W. F., Stewens E. K., Martin C. N. et al. Comparative lung tumorigenicity of parent and mononitro-polynuclear aromatic hydrocarbons in the BLU:HA newborn mouse assay // Toxicol. Appl. Pharmacol. — 1989. — Vol. 99 (3). — P. 556–563.
36. Environmental Health Criteria 229. Selected nitro- and nitrooxy-polycyclic aromatic hydrocarbons (The collective views of an international group of experts of the World Health Organization). whqlibdoc.who.int/ehc/WHO_EHC_229.
37. Reddy B. G., Pohl L. R., Krishna G. The requirement of the gut flora in nitrobenzene-induced methemoglobinemia in rats // Biochem. Pharmacol. — 1976. — Vol. 25 (9). — P. 1119–1122.
38. Doolittle D. J., Sherrill J. M., Butterworth B. E. Influence of intestinal bacteria, sex of the animal, and position of the nitro group on the hepatic genotoxicity of nitrotoluene isomers *in vivo* // Cancer Res. — 1983. — Vol. 43 (6). — P. 2836–2842.
39. Rickert D. E. Metabolism of nitro compounds // Role of gut flora in toxicity and cancer / Rowland I. R. (ed.). — London: Academic Press, 1988. — P. 145–152.
40. Van Bekkum Y. M., Scheepers P. T. J., van den Broek P. H. H. et al. Determination of hemoglobin adducts following oral administration of 1-nitropyrene to rats using gas chromatography-tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. B: Biomed. Sci. Appl. — 1997. — Vol. 701 (1). — P. 19–28.
41. Van Bekkum Y. M., van den Broek P. H. H., Scheepers P. T. J. et al. Biological fate of [¹⁴C]-1-nitropyrene in rats following intragastric administration // Chem.-Biol. Interact. — 1999. — Vol. 117 (1). — P. 15–33.
42. Van Bekkum Y. Biomonitoring of exposure to diesel exhaust: Development and application of techniques using 1-nitropyrene as a marker. Dissertation. — Nijmegen: University of Nijmegen, 1999. — 211 p.

43. Kinouchi T., Morotomi M., Mutai M. et al. Metabolism of 1-nitropyrene in germ-free and conventional rats // Jpn. J. Cancer Res. — 1986. — Vol. 77 (4). — P. 356–369.
44. Cerniglia C. E., Somerville C. C. Reductive metabolism of nitroaromatic and nitropolycyclic aromatic hydrocarbons // Ed.: Spain J. C. Biodegradation of nitroaromatic compounds. — N. Y.: Plenum Press, 1995. — P. 99–115.
45. Powell R., Murray M., Chen C., Lee A. Survey of the manufacture, import and uses for benzidine, related substances and related dyes and pigments. E. P. A. Report 560/13-79-005. — Washington D. C.: Environmental protection agency, 1979.
46. Cerniglia C. E., Freeman J. P., Franklin W., Pack L. D. Metabolism of benzidine and benzidine-congener based dyes by human, monkey and rat intestinal bacteria // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1982. — Vol. 107 (4). — P. 1224–1229.
47. Willett W. C. Diet and cancer: one view at the start of the millennium // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2001. — Vol. 10 (1). — P. 3–8.
48. Giovannucci E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review // J. Nutr. — 2002. — Vol. 132 (8). — P. 2350S–2355S.
49. Kune G. A., Vitetta L. Alcohol consumption and the etiology of colorectal cancer: a review of the scientific evidence from 1957 to 1991 // Nutr. Cancer. — 1992. — Vol. 18 (2). — P. 97–111.
50. Little J., Sharp L., Duthie S., Narayanan S. Colon cancer and genetic variation in folate metabolism: the clinical bottom line // J. Nutr. — 2003. — Vol. 133 (11). — P. 3758S–3766S.
51. Choi S. W., Mason J. B. Folate status: effects on pathways of colorectal carcinogenesis. J. Nutr. 2002. — Vol. 132 (8). — P. 2413S–2418S.
52. Giovannucci E. Alcohol, one-carbon metabolism, and colorectal cancer: Recent insights from molecular studies // J. Nutr. — 2004. — Vol. 134 (9). — P. 2475S–2481S.
53. Duthie S. J., Narayanan S., Blum S. et al. Folate deficiency *in vitro* induces urical misincorporation and DNA hypomethylation and inhibits DNA excision repair in immortalized colon epithelial cells // Nutr. Cancer. — 2000. — Vol. 37 (2). — P. 245–251.
54. Van Engeland M., Weijenberg M. P., Poemen G. M. et al. Effects of dietary folate and alcohol intake on promoter methylation in sporadic colorectal cancer: the Netherlands cohort study on diet and cancer // Cancer Res. — 2003. — Vol. 63 (12). — P. 3133–3137.
55. Fenech M. The role of folic acid and vitamin B12 in genomic stability of human cells // Mutat. Res. — 2001. — Vol. 475 (1–2). — P. 57–56.
56. Martinez M. E., Maltzman T., Marshall J. R. et al. Risk factors for Ki-ras protooncogene mutation in sporadic colorectal adenomas // Cancer Res. — 1999. — Vol. 59 (20). — P. 5181–5185.
57. Slattery M. L., Curtin A., Anderson K. et al. Association between dietary intake and Ki-ras mutations in colon tumors: a population-based study // Cancer Res. — 2000. — Vol. 60 (24). — P. 6935–6941.
58. Homann N., Tillonen J., Salaspuro M. Microbially produced acetaldehyde from ethanol may increase the risk of colon cancer via folate deficiency // Int. J. Cancer. — 2000. — Vol. 86 (2). — P. 169–173.
59. Jokelainen K., Mtysiak-Budnik T., Makisalo H. et al. High intracolonic acetaldehyde values produced by a bacteriocolonial pathway for ethanol oxidation in piglets // Gut. — 1996. — Vol. 39 (1). — P. 100–104.
60. Obe G., Anderson D. International commission for protection against environmental mutagens and carcinogens. ICPEMC working paper no.15/1. Genetic effects of ethanol // Mutat. Res. — 1987. — Vol. 186 (3). — P. 177–200.
61. Espina N., Lima V., Lieber C. S., Garro A. J. In vitro and *in vivo* inhibitory effect of ethanol and acetaldehyde on O6-methylguanine transferase // Carcinogenesis. — 1988. — Vol. 9 (5). — P. 761–766.
62. Povey A. C., Badawi A. F., Cooper D. P. et al. DNA alkylation and repair in the large bowel: animal and human studies // J. Nutr. — 2002. — Vol. 132 (11). — P. 3518S–3521S.
63. Shaw S., Jayatilleke E., Herbert V., Colman N. Cleavage of folates during ethanol metabolism: Role of acetaldehyde/xanthine oxidase-generated superoxide // Biochem. J. — 1989. — Vol. 257 (1). — P. 277–280.

64. Rowland I. R. The toxicology of N-nitrosocompounds // Nitrosamines Toxicology and Microbiology / Ed.: Hill M. J. — Ellis Horwood Chichester, 1988. — P. 117-141.
65. Massey R. C., Key P. E., Mallett A. K., Rowland I. R. An investigation of the endogenous formation of apparent total N-nitroso compounds in conventional microflora and germ-free rats // Food Chem. Toxicol. — 1988. — Vol. 26 (7). — P. 595-600.
66. Rowland I. R., Granli T., Bockman O. C. et al. Endogenous N-nitrosation in man assessed by measurements of apparent total N-nitroso compounds in faeces // Carcinogenesis. — 1991. — Vol. 12 (8). — P. 1395-1401.
67. Brittain T., Blackmore R., Greenwood C., Thomson A. J. Bacterial nitrite-reducing enzymes // Eur. J. Biochem. — 1992. — Vol. 209 (3). — P. 793-802.
68. Goretski J., Zafirou O. C., Hollocher T. C. Steady-state nitric oxide concentration during denitrification // J. Biol. Chem. — 1990. — Vol. 265 (20). — P. 11535-11538.
69. Sobko T., Reinders C., Norin E. et al. Gastrointestinal nitric oxide generation in germ-free and conventional rats. — 2004. — Vol. 287 (5). — P. G993-G997.
70. Lamine F., Fioramonti J., Bueno L. et al. Nitric oxide released by *Lactobacillus farciminis* improves TNBS-induced colitis in rats // Scand. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 39 (1). — P. 37-45.
71. Quintero E., Guth P. H. Renal failure increases gastric mucosal blood flow and acid secretion in rats: role of endothelium-derived nitric oxide // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 1992. — Vol. 263 (1). — P. G75-G80.
72. Eckmann L. Mucosal defences against *Giardia* // Parasite Immunol. — 2003. — Vol. 25 (5). — P. 259-270.
73. Bjerne H. H., Petersson J., Phillipson M. et al. Nitrite in saliva increases gastric mucosal blood flow and mucus thickness // J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 113 (3). — P. 106-114.
74. Moncada S., Palmer R. M. J., Higgs E. A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology // Pharmacol. Rev. — 1991. — Vol. 43 (2). — P. 109-141.
75. Perner A., Rask-Madsen J. The potential role of nitric oxide in chronic inflammatory bowel disorders // Aliment. Pharmacol. — 1999. — Vol. 13 (2). — P. 135-144.
76. Koppenol W. H. The basic chemistry of nitrogen monoxide and peroxy-nitrite // Free Radic. Biol. Med. — 1998. — Vol. 25 (4-5). — P. 385-391.
77. Huie R. E., Padmaja S. The reaction of NO with superoxide // Free Radic. Res. — 1993. — Vol. 18 (4). — P. 195-199.
78. Radi R., Beckman J. S., Bush K. M., Freeman B. A. Peroxynitrite oxidation of sulfhydryls. The cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide // J. Biol. Chem. — 1991. — Vol. 266 (7). — P. 4244-4250.
79. Koppenol W. H., Moreno J. J., Pryor W. A. et al. Peroxynitrite, a cloaked oxidant formed by nitric oxide and superoxide // Chem. Res. Toxicol. — 1992. — Vol. 5 (6). — P. 834-842.
80. Denicola A., Souza J. M., Radi R. Diffusion of peroxy-nitrite across erythrocyte membranes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1998. — Vol. 95 (7). — P. 3566-3571.
81. Coddington J. W., Hurst J. K., Lyman S. V. Hydroxyl radical formation during peroxy-nitrous acid decomposition // J. Am. Chem. Soc. — 1999. — Vol. 121 (11). — P. 2438-2443.
82. Gerasimov O. V., Lyman S. V. The yield of hydroxyl radical from the decomposition of peroxy-nitrous acid // Inorg. Chem. — 1999. — Vol. 38 (19). — P. 4317-4321.
83. Denicola A., Freeman B. A., Trujillo M., Radi R. Peroxynitrite reaction with carbon dioxide/bicarbonate: kinetics and influence on peroxy-nitrite-mediated oxidation // Arch. Biochem. Biophys. — 1996. — Vol. 333 (1). — P. 49-58.
84. Giovannucci E., Rimm E. B., Ascherio A. et al. Alcohol, low-methionine-low-folate diets, and risk of colon cancer in men // J. Natl. Cancer Inst. — 1995. — Vol. 87 (4). — P. 265-273.
85. Rong N., Selhub J., Goldin B. R., Rosenberg I. H. Bacterially synthesized folate in rat large intestine is incorporated into tissue folyl polyglutamates // J. Nutr. — 1991. — Vol. 121 (12). — P. 1955-1959.
86. Semchuk G. M., Allen O. B., O'Connor D. L. Folate bioavailability from milk containing diets is affected by altered intestinal biosynthesis of folate in rats // J. Nutr. — 1994. — Vol. 124 (7). — P. 1118-1125.

87. Krause L. J., Forsberg C. W., O'Connor D. L. Feeding human milk to rats increases Bifidobacterium in the cecum and colon which correlates with enhanced folate status // J. Nutr. — 1996. — Vol. 126 (5). — P. 1505-1511.
88. Houghton L. A., Green T. J., Donovan U. M. et al. Association between dietary fiber intake and the folate status of a group of female adolescents // Am. J. Clin. Nutr. — 1997. — Vol. 66 (6). — P. 1414-1421.
89. Sepehr E., Peace R. W., Storey K. B. et al. Folate derived from cecal bacterial fermentation does not increase liver folate stores in 28-d folate-depleted male Sprague-Dawley rats // J. Nutr. — 2003. — Vol. 133 (5). — P. 1347-1354.
90. Prochart P., Dore J., Lemann F. et al. Interrelations between populations of methanogenic archaea and sulfate-reducing bacteria in the human colon // FEMS Microbiol. Lett. — 1992. — Vol. 98 (1-3). — P. 225-228.
91. Strocchi A., Furne J., Ellis C., Levitt M. D. Methanogens outcompete sulphate reducing bacteria for H₂ in the human colon // Gut. — 1994. — Vol. 35 (8). — P. 1098-1101.
92. Christl S. U., Scheppach W., Kasper H. Hydrogen metabolism in the large intestine — physiology and clinical implications // Z. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 33 (7). — P. 408-413.
93. Campbell-McBride N. Gut and psychology syndrome. — Cambridge: Medinform Publishing, 2004. — 226 p.
94. Roediger W. E., Duncan A., Kapaniris O., Millard S. Reducing sulfur compounds of the colon impair colonocyte nutrition: implications for ulcerative colitis // Gastroenterology. — 1993. — Vol. 104 (3). — P. 802-809.
95. Babidge W., Millard S., Roediger W. Sulfides impair short chain fatty acid beta-oxidation at acyl-CoA dehydrogenase level in colonocytes: implications for ulcerative colitis // Mol. Cell. Biochem. — 1998. — Vol. 181 (1-2). — P. 117-124.
96. Deplancke B., Gaskins H. R. Hydrogen sulfide induces serum-independent cell cycle entry in nontransformed rat intestinal epithelial cells // FASEB J. — 2003. — Vol. 17 (10). — P. 1310-1312.
97. Christl S. U., Eisner H. D., Dusel G. et al. Antagonistic effects of sulfide and butyrate on proliferation of colonic mucosa: a potential role for these agents in the pathogenesis of ulcerative colitis // Dig. Dis. Sci. — 1996. — Vol. 41 (12). — P. 2477-2481.
98. Leschella X., Goubern M., Andriamihaja M. et al. Adaptive metabolic response of human colonic epithelial cells to the adverse effects of the luminal compound sulfide // Biochim. Biophys. Acta. — 2005. — Vol. 1725 (2). — P. 201-212.
99. Tapley D. W., Buettner G. R., Shick J. M. Free radicals and chemiluminescence as products of the spontaneous oxidation of sulfide in seawater, and their biological implications // Biol. Bull-US. — 1999. — Vol. 196 (1). — P. 52-56.
100. Attene-Ramos M. S., Wagner E. D., Plewa M. J., Gaskins H. R. Evidence that hydrogen sulfide is a genotoxic agent // Mol. Cancer Res. — 2006. — Vol. 4 (1). — P. 9-14.
101. Baskar R., Li L., Moore P. K. Hydrogen sulfide induces DNA damage and changes in apoptotic gene expression in human lung fibroblast cells // FASEB J. — 2007. — Vol. 21 (1). — P. 247-255.
102. Attene-Ramos M. S., Wagner E. D., Gaskins H. R., Plewa M. J. Hydrogen sulfide induces direct radical-associated DNA damage // Mol. Cancer Res. — 2007. — Vol. 5 (5). — P. 455-459.
103. Gibson G. R., Cummings J. H., MacFarlane G. T. Growth and activities of sulphate — reducing bacteria in gut contents of healthy subjects and patients with ulcerative colitis // FEMS Microbiol. Ecol. — 1991. — Vol. 86 (2). — P. 101-111.
104. Pitcher M. C. L., Cummings J. H. Hydrogen sulphide: a bacterial toxin in ulcerative colitis? Gut. 1996. — Vol. 39 (1). — P. 1-4.
105. Kanazawa K., Konishi F., Mitsuoka T. et al. Factors influencing the development of sigmoid colon cancer. Bacteriologic and biochemical studies // Cancer. — 1996. — Vol. 77 (8). — P. 1701-1706.
106. Roediger W. E., Moore J., Babidge W. Colonic sulfide in pathogenesis and treatment of ulcerative colitis // Dig. Dis. Sci. — 1997. — Vol. 42 (8). — P. 1571-1579.

107. Levitt M. D., Furne J., Springfield J. et al. Detoxification of hydrogen sulfide and methanethiol in the cecal mucosa // *J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 104 (8). – P. 1107-1114.
108. Chang Y. C., Nair M. G. Metabolism of daidzein and genistein by intestinal bacteria. *J. Nat. Prod.* 1995. – Vol. 58 (12). – P. 1892-1896.
109. Chang Y. C., Nair M. G., Nitiss J. L. Metabolites of daidzein and genistein and their biological activities // *J. Nat. Prod.* – 1995. – Vol. 58 (12). – P. 1901-1905.
110. Mousavi Y., Adlercreutz H. Enterolactone and estradiol inhibit each other's proliferative effect on MCF-7 breast cancer cells in culture // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 1992. – Vol. 41 (3-8). – P. 615-619.
111. Kitts D. D., Yuan Y. V., Wijewickreme A. N., Thompson L. U. Antioxidant activity of the flaxseed lignan secoisolariciresinol diglycoside and its mammalian lignan metabolites enterodiol and enterolactone // *Mol. Cell. Biochem.* – 1999. – Vol. 202 (1-2). – P. 91-100.
112. Thompson L. U. Experimental studies on lignans and cancer // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 12 (4). – P. 691-705.
113. Clavel T., Bormann D., Braune A. et al. Occurrence and activity of human intestinal bacteria involved in the conversion of dietary lignans // *Anaerobe.* – 2006. – Vol. 12 (3). – P. 140-147.
114. Clavel T., Henderson G., Alpert C.-A. et al. Intestinal bacterial communities that produce active estrogen-like compounds enterodiol and enterolactone in humans // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2005. – Vol. 71 (10). – P. 6077-6085.
115. Blaut M., Clavel T. Metabolic diversity of the intestinal microbiota: Implications for health and disease // *J. Nutr.* – 2007. – Vol. 137 (3). – P. 751S-755S.
116. Cummings J. Quantitative short chain fatty acid production in humans // Cummings J., Binder H. J., Soergel K. (eds.) *Short-chain fatty acids.* – Boston: Kluwer Academic Publisher, 1994. – P. 11-19.
117. Wollowski I., Rechkemmer G., Pool-Zobel B. L. Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – Vol. 73 (2). – P. 451S-455S.
118. Hague A., Manning A. M., Hanlon K. A. et al. Sodium butyrate induces apoptosis in human colonic tumour cell lines in a p53-independent pathway: implications for the possible role of dietary fibre in the prevention of large-bowel cancer // *Int. J. Cancer.* – 1993. – Vol. 55 (3). – P. 498-505.
119. Segain J. P., Raingeard de la Bletiere D., Bourreille A. et al. Butyrate inhibits inflammatory responses through NF-kappaB activation for Crohn's disease // *Gut.* – 2000. – Vol. 47 (3). – P. 397-403.
120. Luhrs H., Gerke T., Muller J. G. et al. Butyrate inhibits NF-kappaB activation in lamina propria macrophages of patients with ulcerative colitis // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 37 (4). – P. 458-466.
121. Allison M. J., Dawson K. A., Mayberry W. R., Foss J. G. Oxalobacter formigenes gen. nov., sp. nov.: Oxalate-degrading anaerobes that inhabit the gastrointestinal tract // *Arch. Microbiol.* 1985. – Vol. 141 (1). – P. 1-7.
122. Sidhu H., Schmidt M. E., Cornelius J. G. et al. Direct correlation between hyperoxaluria/oxalate stone disease and the absence of the gastrointestinal tract-dwelling bacterium Oxalobacter formigenes: Possible prevention by gut recolonization or enzyme replacement therapy // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999. – Vol. 10 (14). – P. 334S-340S.
123. Troxel S. A., Sidhu H., Kaul P., Low R. K. Intestinal Oxalobacter formigenes colonization in calcium oxalate stone formers and its relation to urinary oxalate // *J. Endourol.* – 2003. – Vol. 17 (3). – P. 173-176.
124. Duncan S. H., Richardson A. J., Kaul P. et al. Oxalobacter formigenes and its potential role in human health // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2002. – Vol. 68 (3). – P. 3841-3847.
125. Мирошников В. М. Важнейшие проблемы урологии. – М.: Медпресс, 2004. – 240 с.
126. Pearle M. S., Calhoun E., Curhan G. C. Urologic diseases in America project: Urolithiasis // *J. Urol.* – 2005. – Vol. 173 (3). – P. 848-857.

127. Степанович О. В., Мирошников К. В. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Астраханской области // *Успехи совр. естеств.* – 2006. – № 5. – С. 16-17.
128. Wakabayashi C., Hasegawa H., Maruta J., Saiki I. In vivo antimetastatic action ginseng protopanaxadiol saponins is based on their intestinal bacterial metabolites after oral administration // *Oncol. Res.* – 1997. – Vol. 9 (8). – P. 411-417.
129. Goldin B. R., Gorbach S. L. The effect of milk and Lactobacillus feeding on human intestinal bacterial enzyme activity // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1984. – Vol. 39 (5). – P. 756-761.
130. Goldin B. R., Gorbach S. L. Alterations in fecal microflora enzymes related to diet, age, Lactobacillus supplements, and dimethylhydrazine // *Cancer.* – 1977. – Vol. 40 (5). – P. 2421-2426.
131. Jia W., Li H., Zhao L., Nicholson J. K. Gut microbiota: a potential new territory for drug targeting // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2008. – Vol. 7 (2). – P. 123-129.
132. Evans W. E., Relling M. V. Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics // *Science.* – 1999. – Vol. 286 (5439). – P. 487-491.
133. Ewans W. E., Johnsoybbn J. A. Pharmacogenomics: The inherited basis for interindividual differences in drug response // *Annu. Rev. Genomics Hum. Gen.* – 2001. – Vol. 2. – P. 2-39.
134. Spear B. B., Heath-Chiozzi M., Huff J. Clinical application of pharmacogenetics // *Trends Mol. Med.* – 2001. – Vol. 7 (5). – P. 201-204.
135. Pagliarulo V., Dater R. H., Cote R. Role of genetic and expression profiling in pharmacogenomics: The changing face of patient management // *Curr. Issues Mol. Biol.* – 2002. – Vol. 4 (4). – P. 101-110.
136. Ewans W. E., Relling M. V. Mowing towards individualized medicine with pharmacogenomics // *Nature.* – 2004. – Vol. 429 (6990). – P. 464-468.
137. Marsh S., McLeod H. L. Pharmacogenomics: From bedside to clinical practice // *Hum. Mol. Genet.* – 2006. – Vol. 15 (1). – P. R89-R93.
138. Nicholson J. K., Wilson I. D. Understanding «global» systems biology: metabonomics and the continuum of metabolism // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2003. – Vol. 2 (8). – P. 668-676.
139. Nebert D. W., Jorge-Nebert L., Vessell E. S. Pharmacogenomics and «individualized drug therapy»: High expectations and disappointing achievements // *Am. J. Pharmacogenomics.* – 2003. – Vol. 3 (6). – P. 361-370.
140. Nebert D. W., Zhang G., Vesell E. S. From human genetics and genomics to pharmacogenetics and pharmacogenomics: Past lessons, future directions // *Drug Metab. Rev.* 2008. – Vol. 40 (2). – P. 187-224.
141. Brindle J. T., Antti H., Holmes E. et al. Rapid and noninvasive diagnosis of the presence and severity of coronary heart disease using ¹H-NMR-based metabonomics // *Nature Med.* – 2002. – Vol. 8 (12). – P. 1439-1445.
142. Qiu Y., Su M., Liu Y. et al. Application of ethyl chloroformate derivatization for gas chromatography-mass spectrometry based metabonomic profiling // *Anal. Chim. Acta.* – 2007. – Vol. 583 (2). – P. 277-283.
143. Wang X., Zhao T., Gao X. et al. Simultaneous determination of 17 ginsenosides in rat urine by ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry with solid-phase extraction // *Anal. Chim. Acta.* – 2007. – Vol. 594 (2). – P. 265-273.
144. Handelsman J. Metagenomics: Application of genomics to uncultured microorganisms // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2004. – Vol. 68 (4). – P. 669-685.
145. Eckburg P. B., Bik E. M., Bernstein C. N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // *Science.* – 2005. – Vol. 308 (5728). – P. 1635-1638.
146. Wilcks A., van Hoek A. H., Joosten R. G. et al. Persistence of DNA studied in different ex vivo and in vivo rat models simulating the human gut situation // *Food Chem. Toxicol.* – 2004. – Vol. 42 (3). – P. 493-502.
147. Pang X., Hua X., Yang Q. et al. Inter-species transplantation of gut microbiota from human to pigs // *ISME J.* – 2007. – Vol. 1 (2). – P. 156-162.
148. Clayton T. A., Lindon J. C., Cloarec O. et al. Pharmaco-metabonomic phenotyping and personalized drug treatment // *Nature.* – 2006. – Vol. 440 (7087). – P. 1073-1077.

149. Clayton T. A., Baker D., Lindon J. C. et al. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2009. — Vol. 106 (34). — P. 14728–14733.
150. Williams R. E., Eytton-Jones H. W., Farnworth M. J. et al. Effect of intestinal microflora on the urinary metabolic profile of rats: a ^1H -nuclear magnetic resonance spectroscopy study // Xenobiotica. — 2002. — Vol. 32 (9). — P. 783–794.
151. Li H., Ni Y., Su M. et al. Pharmacometabonomic phenotyping reveals different responses to xenobiotic intervention in rats // J. Proteome Res. — 2007. — Vol. 6 (4). — P. 1364–1370.
152. Lindon J. C., Holmes E., Bollard M. E. et al. Metabonomic technologies and their applications in physiological monitoring, drug safety assessment and disease diagnosis // Biomarkers. — 2004. — Vol. 9 (1). — P. 1–31.
153. Nebert D. W., Vesell E. S. Can personalized drug therapy be achieved? A closer look at pharmaco-metabonomics // N. Trends Pharmacol. Sci. — 2006. — Vol. 27 (11). — P. 580–586.
154. Ala-Korpela M. Potential role of body fluid ^1H NMR metabonomics as a prognostic and diagnostic tool // Exp. Rev. Mol. Diagn. — 2007. — Vol. 7 (6). — P. 761–773.
155. Luk E., Jensen L. T., Culotta V. C. The many highways for intracellular trafficking of metals // J. Biol. Inorg. Chem. — 2003. — Vol. 8 (8). — P. 803–809.
156. Upreti R. K., Shrivastava R., Chaturvedi U. C. Gut microflora and toxic metals: Chromium as model // Indian J. Med. Res. — 2004. — Vol. 119 (2). — P. 49–59.
157. Lloyd J. R. Microbial reduction of metals and radionuclides // FEMS Microbiol. Rev. — 2003. — Vol. 27 (2–3). — P. 411–425.
158. DeFlora S., Morelli A., Basso C. et al. Prominent role of DT-diaphorase as a cellular mechanism reducing chromium (VI) and reverting its mutagenicity // Cancer Res. — 1985. — Vol. 45 (7). — P. 3188–3196.
159. Owens R. A., Hartman P. E. Glutathione: a protective agent in Salmonella typhimurium and Escherichia coli as measured by mutagenesis and by growth delay assays // Environ. Mutag. — 1986. — Vol. 8 (5). — P. 659–673.
160. De Flora S., Wetterhahn K. E. Mechanisms of chromium metabolism and genotoxicity // Life Chem. Rep. — 1989. — Vol. 7: 169–244.
161. De Flora S. Threshold mechanisms and site specificity in chromium (VI) carcinogenesis // Carcinogenesis. — 2000. — Vol. 21 (4). — P. 533–541.
162. Olukoya D. K., Smith S. I., Ilori M. O. Isolation and characterization of heavy metals resistant bacteria from Lagos Lagoon // Folia Microbiol (Praha). — 1997. — Vol. 42 (5). — P. 441–444.
163. Srinath T., Verma T., Ramteke P. W., Garg S. K. Chromium (VI) biosorption and bioaccumulation by chromate resistant bacteria // Chemosphere. — 2002. — Vol. 48 (4). — P. 427–435.
164. Ivankovic S., Preussmann R. Absence of toxic and carcinogenic effects after administration of high doses of chromic oxide pigment in subacute and long-term feeding experiments in rats // Food Cosmet. Toxicol. — 1975. — Vol. 13 (3). — P. 347–351.
165. Mirsalis J. C., Hamilton C. M., O'Loughlin K. G. et al. Chromium (VI) at plausible drinking water concentrations is not genotoxic in the *in vivo* bone marrow micronucleus or liver unscheduled DNA synthesis assays // Environ. Mol. Mutagen. — 1996. — Vol. 28 (1). — P. 60–63.
166. Ramteke P. W. Plasmid mediated co-transfer of antibiotic resistance and heavy metal tolerance in coliforms // Indian J. Microbiol. — 1997. — Vol. 37. — P. 177–81.
167. Pathak S. P., Gopal K. Antibiotic resistance and metal tolerance among coliform sp. form drinking water in a hill area // J. Environ. Biol. — 1994. — Vol. 15 (2). — P. 139–147.
168. Silver S., Misra T. K. Plasmid mediated heavy metal resistance // Annu. Rev. Microbiol. — 1988. — Vol. 42. — P. 717–743.
169. Wang P., Mori T., Toda K., Ohtake H. Membrane associated chromate reductase activity from Enterobacter cloacae // J. Bacteriol. — 1990. — Vol. 172 (3). — P. 1670–1672.

170. Mergeay M. Heavy metal resistances in microbial ecosystems // Akkermans A. D. L., van Elsas J. D., de Bruijn F. J. (eds.) Molecular microbial ecology manual. — Belgium: Dordrecht Kluwer Academic Publishers, 1995. — P. 1–17.
171. Tornabene T. G., Edwards H. W. Microbial uptake of lead // Science. — 1972. — Vol. 176 (4041). — P. 1334–1335.
172. Kumar M., Upreti R. K. Impact of lead stress and adaptation in *E. coli*. Ecotoxicol. Environ. Safety. 2000. — Vol. 47 (3). — P. 246–252.
173. Girio F. M., Roseiro J. C., Silva A. I. The effect of the simultaneous addition of molybdenum and tungsten to the culture medium on the formate dehydrogenase activity from Methylobacterium sp. RXM // Curr. Microbiol. — 1998. — Vol. 36 (6). — P. 337–340.
174. Slack E., Hapfelmeier S., Stecher B. et al. Innate and adaptive immunity cooperate flexibly to maintain host-microbiota mutualism // Science. — 2009. — Vol. 325 (5940). — P. 617–620.
175. Coddington J. W., Wherland S., Hursr J. K. Pressure dependence of peroxy nitrite reactions. Support for a radical mechanism // Inorg. Chem. — 2001. — Vol. 40 (3). — P. 528–532.

ГЛАВА 6. УЧАСТИЕ МИКРОФЛОРЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В ОБМЕНЕ ВЕЩЕСТВ И РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ, ХОЛЕСТЕРИНА, СТЕРОИДОВ

Желудочно-кишечный тракт человека обильно заселен различными симбионтными микроорганизмами. В одном грамме содержимого толстой кишки обитает до 10^{11} – 10^{12} бактериальных клеток, на долю которых приходится около 50% массы фекалий [1–3]. Общее количество симбионтов, суммарная биомасса которых составляет около полутора килограммов, по крайней мере, на порядок превосходит общее число соматических клеток организма взрослого человека [4, 5]. И, естественно, возникает подозрение, что симбионтная микрофлора и организм хозяина активно конкурируют за доступные нутриенты. Однако реальное положение вещей совершенно иное. Экспериментально установлено, что калорийность рациона крыс-гнотобионтов (безмикробных, выращенных в стерильных условиях), для поддержания массы тела на стабильном уровне, должна быть на 30% больше, в сравнении с рационом обычных животных [6]. И это ясно указывает на то, что симбионтная микробиота желудочно-кишечного тракта помогает организму хозяина в максимальной степени усваивать питательные вещества [7].

Эволюционно сложилось так, что основу рациона *Homo sapiens* составляют углеводы. Желудочно-кишечный тракт человека хорошо приспособлен для гидролитического расщепления дисахаридов и последующей абсорбции моносахаридов. Однако пищеварение людей мало адаптировано для усвоения сложных углеводов растительного происхождения (целлюлозы, ксилана, пектина). Поэтому неперевариваемые полисахариды, не подвергаясь биотрансформации, достигают толстой кишки [8], плотно заселенной гликолитической анаэробной симбионтной микрофлорой [9]. Молекулярно-генетические методы исследования позволили установить, что значительная часть генома анаэробных симбионтных бактерий содержит гены гидролитических энзимов, обеспечивающих утилизацию полисахаридов [10]. Сравнение гликобиомов *B. thetaiotaomicron* (типичный гликолитический симбионтный анаэроб толстой кишки) и человека показало, что микроорганизм потенциально располагает 226 различными гликогидролазами, против 98 гликолитических энзимов организма хозяина [2]. Без анаэробных бактерий, обладающих ферментативной системой утилизации крахмала SUS (starch utilization system), состоящей из восьми энзимов, глюкоза из состава растительных крахмалов была бы человеческого организма недоступна [5].

Помимо этого, ферменты анаэробной микрофлоры расщепляют мономеры углеводов до монокарбоновых короткоцепочечных жирных кислот (летучих жирных кислот: ацетата, пропионата, бутирата, валерата) [7]. Летучие жирные кислоты — основные анионы кишечного содержимого, концентрация которых в просвете кишечника нежвачных млекопитающих составляет около 100 ммоль [11]. Короткоцепочечные жирные кислоты представляют собой один из главных промежуточных и конечных продуктов ферментации углеводов, жиров, белков: пропионовая кислота является субстратом глюконеогенеза, ацетат — липогенеза, бутират покрывает основные энергозатраты энтероцитов.

Короткоцепочечные жирные кислоты — маркеры относительного благополучия желудочно-кишечного тракта [12], модулирующие перистальтическую активность кишечника. Рецептор-опосредованное регулирующее воздействие

летучих жирных кислот обеспечивает как замедление моторики кишечника, так и ускорение пассажа кишечного содержимого. Торможение перистальтики короткоцепочечными жирными кислотами осуществляется через рецепторы L-клеток проксимального отдела толстой кишки, вырабатывающих регуляторный пептид PYY, замедляющий моторику и увеличивающий тонус тонкой и толстой кишки [11, 13, 14]. В дистальных отделах толстой кишки модулирующие эффекты летучих жирных кислот противоположны тем, что наблюдаются в проксимальных отделах. Стимулируя рецепторы энтерохромаффинных клеток (ECI-клеток), продуцирующих серотонин, короткоцепочечные жирные кислоты увеличивают уровень данного биогенного амина, который через 5-HT₄ рецепторы афферентных волокон блуждающего нерва инициирует рефлекторное ускорение пассажа кишечного содержимого [15, 16].

В общем, летучие жирные кислоты обеспечивают более 10% калорийности суточного рациона людей [8]. И лишь 10 из 200–1000 ммоль образующихся за сутки летучих жирных кислот экскретируется с фекалиями, остальное их количество абсорбируется и подвергается утилизации [17–21]. Естественно, что при дисбиотических состояниях возникает их нехватка, которая может приводить к формированию различных донозологических состояний и «болезней обмена веществ».

В настоящее время считается доказанной роль дисбиотических состояний в увеличении уровня мочевой кислоты в крови [22]. Мочевая кислота выводится из организма через почки и желудочно-кишечный тракт, на долю последнего приходится одна треть от общего объема экскреции [23, 24]. В гнотобиологических исследованиях показано, что уровень мочевой кислоты у безмикробных мышей в два раза выше, чем у обычных животных. Однако после контакта стерильных мышей с нормальной кишечной микрофлорой обычных животных, мочевая кислота полностью исчезала из их кишечника [25]. Установлены некоторые виды микроорганизмов (например, *Clostridium purinolyticum*), способные метаболизировать пурины, секретируемые в просвет кишечной трубки [26].

Молекулярные механизмы реализации повреждающего действия мочевой кислоты при возрастании ее содержания в биологических средах организма пока еще не установлены полностью. Постоянно увеличивающийся банк экспериментальных данных и клинических наблюдений формирует новую парадигму — гиперурикемия способствует возникновению состояния, получившему определение «эндотелиальная дисфункция», являющегося базисом для возникновения и прогрессирования разнообразной патологии со стороны почек и сердечно-сосудистой системы [27–30]. Считается, что лидирующим патогенетическим механизмом формирования эндотелиальной дисфункции под влиянием мочевой кислоты является нарушение продукции NO⁻, которое можно устранить назначением L-аргинина — прекурсора оксида азота [31, 32]. Однако возможно, что это не единственный и даже не основной механизм формирования эндотелиальной дисфункции при урикемии. Не менее значимыми могут быть провоспалительные эффекты, индуцируемые мочевой кислотой [33].

Гипотеза о том, что мочевая кислота может выступать в качестве провоспалительного агента, подтверждается клиническими наблюдениями [34] и экспериментальными данными [30]. В частности, показано, что мочевая кислота может стимулировать синтез C-реактивного белка, способного, по-видимому, провоцировать развитие микровоспалительной реакции эндотелиальной выстилки сосудов. В связи с этим следует заметить, что уровень C-реактивного белка свя-

зан со степенью выраженности эндотелиальной дисфункции более тесной корреляционной связью, чем даже креатинин [35].

Перечень факторов, ассоциированных с дисбиотическими состояниями, оказывающих повреждающее действие на стенку сосудов, включает не только мочевую кислоту. Значимую роль в альтерации сосудов играют нарушения липидного обмена — дислипидемии [36, 37]. Гипотеза о том, что симбионтная микрофлора кишечника участвует в обмене холестерина, предложена еще в середине 30-х годов прошлого столетия [38]. К настоящему времени накоплено множество данных, свидетельствующих об участии микробиоты кишечника человека в биотрансформации холестерина, желчных кислот и стероидов в процессе энтерогепатической циркуляции этих липидов [39].

Организм человека ежедневно получает около 500 мг животного холестерина и сходных с ним растительных стероидов (фитостероидов) в составе суточного рациона. Кроме того, в различных тканях ежедневно синтезируется около 1000 мг эндогенного холестерина [40]. По мнению некоторых авторов [41], заметное количество холестерина синтезируется и анаэробной симбионтной микрофлорой кишечника. Пищевой и эндогенный холестерин из кишечника частично абсорбируется в виде хиломикрон, подвергаясь в последующем кишечно-печеночной циркуляции. В ткани печени холестерин (до 1000 мг в сутки) при участии монооксигеназа окисляется, трансформируясь в желчные кислоты, которые здесь же подвергаются конъюгации. А вот на синтез стероидных гормонов суточный расход холестерина составляет всего лишь 40 мг. Остальная часть холестерина (500–800 мг в сутки), поступившего в желудочно-кишечный тракт с пищей, в составе желчи, слущенных энтероцитов и микроорганизмов, выводится либо в неизменном состоянии (20–40%), либо в виде редуцированных микроорганизмами форм (60–80%) — копростанола, копростанола и т. п. [42]. У млекопитающих, включая человека, главным продуктом бактериальной восстановительной трансформации холестерина является копростанол (рис. 6.1) [43]. С мочой ежедневно удаляется всего лишь 1–2 мг холестерина [40].

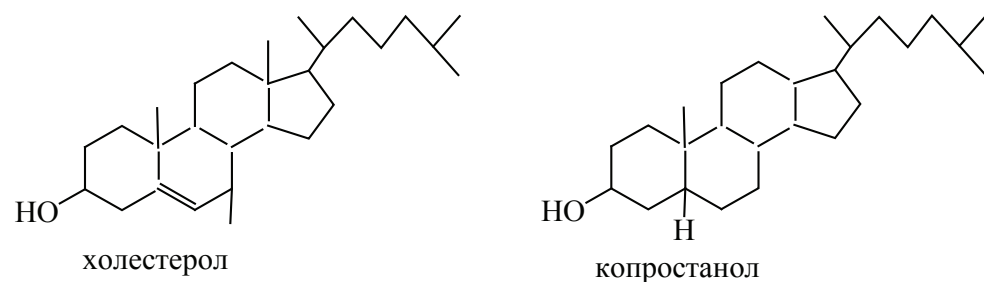


Рис. 6.1. Химическая структура холестерина и копростанола

Желчные кислоты секретируются в просвет кишечника в виде конъюгатов глицина, глюкуроновой кислоты, таурина или сульфата [44], где могут подвергаться деконъюгации, поскольку многие симбионтные микроорганизмы экспрессируют такие гидролитические ферменты как β-глюкуронидаза и сульфатаза [45]. Процесс деконъюгации желчных кислот стимулируется при уменьшении кислотности кишечного содержимого (характерно для дисбиотических состо-

яний). При повышенных значениях рН внутрикишечной среды деоксихолевая кислота ионизируется и хорошо всасывается в толстой кишке, а при пониженных (характерно для эубиоза) — выводится с каловыми массами. Подвергшаяся абсорбции деоксихолевая кислота (и другие желчные кислоты) не только пополняет пул желчных кислот в организме, но и оказывает мощное стимулирующее действие на синтез эндогенного холестерина. В итоге это способствует увеличению в крови содержания желчных кислот, триглицеридов и холестерина [46].

Копростанол, как водорастворимая субстанция, выводится из желудочно-кишечного тракта с каловыми массами [47]. Поэтому не вызывает удивления наличие тесной отрицательной корреляционной связи между уровнем холестерина в крови и содержанием копростанола в фекальных массах [48]. Считается, что бактериальная трансформация холестерина в копростанол — естественный путь оптимизации уровня холестерина в крови, обеспечивающий снижения риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [49]. Поэтому выглядит странным то, что первый симбионтный микроорганизм из желудочно-кишечного тракта человека, способный восстанавливать холестерин, был идентифицирован только лишь в последние годы [50]. Установлено, что копростанол-генные бактерии *Bacteroides sp. D8* относятся к предшественникам доминантной микрофлоры желудочно-кишечного биотопа. При содержании данных микроорганизмов в толстой кишке на уровне 10^8 КОЕ/г обеспечивается практически полная трансформация холестерина в копростанол. При снижении данного колонизационного показателя до значений 10^6 КОЕ/г эффективность восстановления стеролов в кишечнике существенно уменьшается [51].

В нескольких популяционных исследованиях прошлых лет установлено, что у 20% населения промышленно развитых стран содержание копростанола в фекальных массах составляет менее трети от общего количества стеролов (у 80% населения стеролы представлены практически только копростанолом) [52–54]. Кроме того, обнаружилось, что бактериальная восстановительная конверсия холестерина в большинстве случаев резко нарушалась после курса антибактериальной терапии [54]. По-видимому, бимодальное распределение людей по способности выводить из организма холестерин в виде копростанола обусловлено наличием у определенной части населения индустриальных стран выраженного микробиологического дисбаланса.

Естественно, подавление бактериального восстановления стеролов в кишечнике сопровождается увеличением уровня холестерина в крови [55, 56]. Соответственно возрастанию концентрации холестерина в крови в составе липопротеинов низкой плотности, увеличивается содержание токсичных окисленных форм данного стерола (оксистеролов), поскольку холестерин легко подвергается ферментативному и даже спонтанному аутоокислению [57]. Оксистеролы — непереносимые участники атеросклеротического процесса, стимулирующие пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, вызывающие повреждение эндотелиоцитов [58–61]. Оксистеролы, нарушая кальциевый гомеостаз эндотелиоцитов, оказывают выраженное повреждающее действие на первичную морфофункциональную единицу микроциркуляторного русла, вплоть до индукции апоптотической и инициации некротической гибели клеток [62–65].

По-нашему мнению, именно совместное воздействие повышенных концентраций мочевой кислоты и оксистеролов (ассоциированных с микробиологическим дисбалансом) формирует состояние, получившее название «эндотелиальная дисфункция», являющееся патогенетическим базисом различных сер-

дечно-сосудистых заболеваний, в том числе сосудистых кохлеовестибулопатий. Часто возникновение вестибулярного криза провоцируется даже небольшими дозами этилового алкоголя. Последнее находит объяснение в том, что этанол, помимо стимуляции процессов пероксидации [66], увеличивает проницаемость кальциевых каналов плазматических мембран эндотелиоцитов, облегчая таким образом индуцированный оксистеролами инфлюкс кальция в клетки стенки сосудов [67]. Кроме того, под влиянием этанола существенным образом возрастает проницаемость Ca^{2+} -активируемых K^{+} -каналов, что в итоге увеличивает энергозатраты эндотелиоцитов [68] и стимулирует продукцию оксида азота в эндотелиальных клетках [69].

До 90% населения России имеет той либо иной степени выраженности микробиологический дисбаланс [70]. Следствием дислипидемии, индуцированной микробиологическими нарушениями, является широкая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний — основной причины смертности и потери трудоспособности лиц зрелого и пожилого возраста. Некоторые из авторов данной работы, в силу профессиональной деятельности, в большей степени интересуют патология сосудов головного мозга. В связи с этим мы полагаем, что воспалительная реакция эндотелиальной выстилки сосудов бассейна артерий, индуцированная дисбиоз-ассоциированными высокими уровнями мочевиной кислоты и оксистеролов, сопровождающаяся отеком сосудистой стенки и, соответственно, нарушением трофики рецепторов ушного лабиринта, лабиринт-зависимых структур головного мозга и формирует весь спектр клинических проявлений, характерных для ангиогенных кохлеовестибулопатий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kraehenbuhl J. P., Corbett M. Immunology: keeping the gut microflora at bay // *Science*. — 2004. — Vol. 303 (5664). — P. 1624–1625.
2. Backhed F., Ley R. E., Sonnenburg J. A. et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine // *Science*. — 2005. — Vol. 307 (5717). — P. 1915–1920.
3. Lievin-Le Moal V., Servin A. L. The front line of enteric host defense against unwelcome intrusion of harmful microorganisms: mucin, antimicrobial peptides, and microbiota // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2006. — Vol. 19 (2). — P. 315–337.
4. Berg R. D. The indigenous gastrointestinal microflora // *Trends Microbiol.* — 1996. — Vol. 4 (11). — P. 430–435.
5. Xu J., Gordon J. I. Honor thy symbionts // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2003. — Vol. 100 (18). — P. 10452–10459.
6. Wostmann B. S., Larkin C., Moriarty A., Bruckner-Kardoss E. Dietary intake, energy metabolism, and excretory losses of adult male germfree Wistar rats // *Lab. Anim. Sci.* — 1983. — Vol. 33 (1). — P. 46–50.
7. Hooper L. V., Midtvedt T., Gordon J. I. How host-microbial interaction shape the nutrient environment of the mammalian intestine // *Annu. Rev. Nutr.* — 2002. — Vol. 22: 283–307.
8. McDonald T. T., Monteleone G. Immunity, inflammation and allergy in the gut // *Science*. — 2005. — Vol. 307 (5717). — P. 1920–1925.
9. Rakoff-Nahoum S., Paglino J., Eslami-Varzaneh F. et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis // *Cell*. — 2004. — Vol. 118 (2). — P. 229–241.
10. Tannock G. W. What immunologist should know about bacterial communities of the human bowel // *Semin. Immunol.* — 2007. — Vol. 19 (2). — P. 940105.

11. Tazoe H., Otomo Y., Kaji I. et al. Roles of short-chain fatty acids receptors GPR41 and GPR43 on colonic functions // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 59 (2). — P. 251–262.
12. Ардатская М. Д., Дубинин А. В., Минушкин О. Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения // *Тер. арх.* — 2001. — № 2. — С. 67–72.
13. Cherbut C., Ferrier L., Roze C. et al. Short-chain fatty acids modify colonic motility through nerves and polypeptide YY release in the rat // *Am. J. Gastrointest. Liver Physiol.* — 1998. — Vol. 275 (6). — P. G1415–G1422.
14. Cherbut C. Motor effects of short-chain fatty acids and lactate in the gastrointestinal tract // *Proc. Nutr. Soc.* — 2003. — Vol. 62 (1). — P. 95–99.
15. Fukumoto S., Tatewaki M., Yamada T. et al. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rat // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2003. — Vol. 284 (5). — P. R1269–1276.
16. Tsukamoto K., Ariga H., Mantyh C. et al. Luminally released serotonin stimulates colonic motility and accelerates colonic transit in rats // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2007. — Vol. 293 (1). — P. R64–69.
17. Ардатская М. Д., Минушкин О. Н., Прихно Н. И., Дубинин А. В. Летучие жирные кислоты и их диагностическое и прогностическое значение в гастроэнтерологической клинике // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 2000. — № 5. — С. 63–70.
18. Ардатская М. Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2003. — 45 с.
19. Белобородова Н. В., Белобородов С. М. Метаболиты анаэробных бактерий (летучие жирные кислоты) и реактивность макроорганизма // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2000. — № 2. — С. 28–36.
20. Rowland J. Gut microflora metabolism — what can the microbes do? // *Microbiol. Ecol. Health Disease*. — 1999. — Vol. 11 (2). — P. 105–106.
21. Буторова Л. И., Калинин А. В. Значение лактулозы в регуляции кишечной микрофлоры // *Клинич. перспект. гастроэнтерол. гепатол.* — 2002. — № 6. — С. 21–26.
22. Sorenson L. B. Role of the intestinal tract in elimination of uric acid // *Arthritis Rheum.* — 1965. — Vol. 8 (5). — P. 694–706.
23. Баринов Э. Ф. Почечные механизмы регуляции уровня мочевиной кислоты при подагре // *Патол. физиол. эксперимент. терапия*. — 1997. — № 4. — С. 40–50.
24. Маршалл В. Д. Клиническая биохимия. — СПб.: БИНОМ, 1999. — С. 301–308.
25. Midtvedt T. Intestinal microflora associated characteristics // *Microecol. Ther.* — 1986. — Vol. 16. — P. 52–58.
26. Dürre P., Andresen J. R. Anaerobic degradation of uric acid via pyrimidine derivatives by selenium-starved cells of *Clostridium purinolyticum* // *Arch. Microbiol.* — 1982. — Vol. 131 (3). — P. 255–260.
27. Johnson R. J., Kang D.-H., Feig D. et al. Is there a pathogenic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? // *Hypertension*. — 2003. — Vol. 41 (6). — P. 1183–1190.
28. Zoccali C., Maimo R., Mallamaci F. et al. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 17 (5). — P. 1466–1471.
29. Khosla U. M., Zharikov S., Finch J. L. et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction // *Kidney Int.* — 2005. — Vol. 6 (5)7. — P. 1739–1742.
30. Kang D. H., Park S. K., Lee I. K., Johnson R. J. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cell // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2005. — Vol. 16 (12). — P. 3553–3562.
31. Mazzali M., Hughes J., Kim Y. G. et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism // *Hypertension*. — 2001. — Vol. 38 (5). — P. 1101–1106.
32. Sanchez-Lozada L. G., Tapia E., Santamaria J. et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats // *Kidney Int.* — 2005. — Vol. 67 (1). — P. 237–247.

33. Johnson R. S., Rodriguez-Iturbe B., Kang D. H. et al. A unifying pathway for essential hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 18 (3). — P. 431-440.
34. Leyva F., Anker S. D., Godslund I. F. et al. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation // *Eur. Heart J.* — 1998. — Vol. 19 (12). — P. 1814-1822.
35. Zoccali C., Miano R., Tripepi G. et al. Inflammation as a mediator of the link between mild to moderate renal insufficiency and endothelial dysfunction in essential hypertension // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 17 (2). — P. 564-68.
36. Яблоков Е. Г., Петухов В. А., Кузнецов М. Р. Дислипидемия и облитерирующий атеросклероз. — М., 1996. — 147 с.
37. Kimura K., Minematsu K., Yasaka M. et al. The duration of symptoms in transient ischemic attack // *Neurology.* — 1999. — Vol. 52 (2). — P. 976-980.
38. Dam H. The formation of coprosterol in the intestine: the action of intestinal bacteria on cholesterol // *Biochem. J.* — 1934. — Vol. 28. — P. 820-825.
39. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. — М.: Грантъ, 1998. — С. 86-116.
40. Шендеров Б. А. Функциональное питание как важнейший компонент программ профилактики и реабилитации при сердечно-сосудистых заболеваниях атеросклеротической природы. Часть 1 // *Вестник восст. мед.* — 2005. — Vol. 4 (14). — P. 41-46.
41. Lopes-Virella F., Virella G. Immunological and microbiological factors in the pathogenesis of atherosclerosis // *Clin. Immunol. Immunopathol.* — 1985. — Vol. 37 (3). — P. 377-386.
42. Thompson M. Metabolism of neutral sterols // M. J. Hill (Ed.). *Microbial metabolism in the digestive tract.* — Boca Raton, Fla.: CRC Press, 1986. — 162 p.
43. Perreault S., Dorais M., Coupal L. et al. Impact of treating hyperlipidemia or hypertension to reduce the risk of death from coronary artery disease // *Can. Med. Assoc. J.* — 1999. — Vol. 160 (10). — P. 1449-1455.
44. Summerton J., Goeling N., Trotter G. A., Taylor I. Effect of deoxycholic acid on the tumor incidence, distribution, and receptor status of colorectal cancer in the rat model // *Digestion.* — 1985. — Vol. 31 (2-3). — P. 77-81.
45. McBain A. J., Macfarlane G. T. Ecological and physiological studies on large intestinal bacteria in relation to production of hydrolytic and reductive enzymes involved in formation of genotoxic metabolites // *J. Med. Microbiol.* — 1998. — Vol. 47 (5). — P. 407-416.
46. Heaton K. W. The role of the large intestine in cholesterol gallstone formation // *Bile acids in hepatobiliary diseases* / Ed.: T. C. Northfield et al. — Dordrecht: Kluwer Publisher, 2000. — P. 192-199.
47. Lichtenstein A. H. Intestinal cholesterol metabolism // *Ann. Med.* — 1990. — Vol. 22 (1). — P. 49-52.
48. Sekimoto H., Shimada O., Mikanishi M. et al. Interrelationship between serum and fecal sterols // *Jpn. J. Med.* — 1983. — Vol. 22 (1). — P. 14-20.
49. Backhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // *Proc Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 101 (44). — P. 15718-15723.
50. Gerard P., Laperceq P., Leclerc M. et al. Bacteroides sp. strain D8, the first cholesterol-reducing bacterium isolated from human feces // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2007. — Vol. 73 (18). — P. 5742-5749.
51. Viega P., Juste C., Laperceq P. et al. Correlation between faecal microbial community structure and cholesterol-to-coprostanol conversion in the human gut // *FEMS Microbiol. Lett.* — 2005. — Vol. 242 (1). — P. 81-86.
52. Wilkins T. D., Hackan A. S. Two patterns of neutral sterol conversion in the feces of normal North Americans // *Cancer Res.* — 1974. — Vol. 34 (9). — P. 2250-2254.
53. Korpela J. T., Adlercreutz H. Fecal neutral steroids in omnivorous and vegetarian women // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1985. — Vol. 20 (10). — P. 1180-1184.
54. Midtvedt T., Lingaas E., Carlstedt-Duke B. et al. Intestinal microbial conversion of cholesterol to coprostanol in man: influence of antibiotics // *APMIS.* — 1990. — Vol. 98 (7-12). — P. 839-844.

55. Li L., Batt S. M., Wannemuehler M. et al. Effect of feeding a cholesterol-reducing bacterium *Eubacterium coprostanoligenes* to germfree mice // *Lab. Anim. Sci.* — 1998. — Vol. 48 (3). — P. 253-255.
56. Cardona M. E., de Vibe Vanay V., Midtvedt T., Norin E. Probiotics in gnotobiotic mice // *Microbial Ecol. Health Dis.* — 2000. — Vol. 12 (4). — P. 219-224.
57. Smith L. L. The oxidation of cholesterol // S. K. Peng, R. J. Morin (Eds.). *Biological effects of cholesterol oxides.* — Boca Raton, Fla.: CRC Press, 1992. — С. 7-32.
58. Stico A., Regnström J., Shah P. K. et al. Active oxygen species and lysophosphatidylcholine are involved in oxidized low density lipoprotein activation of smooth muscle cell DNA synthesis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1996. — Vol. 16 (2). — P. 194-200.
59. Pettersen K. S., Boberg K. M., Stabursvik A., Prydz H. Toxicity of oxygenated cholesterol derivatives toward cultured human umbilical vein endothelial cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1991. — Vol. 11 (2). — P. 423-428.
60. Lizard G., Deckert V., Dubrez L. et al. Induction of apoptosis in endothelial cells treated with cholesterol oxides // *Am. J. Pathol.* — 1996. — Vol. 148 (5). — P. 1625-1638.
61. Addis P. B., Warner G. J. The potential health aspects of lipid oxidation products in food // O. I. Aruoma, B. Halliwell (Eds.). *Free radicals and food additives.* — London, UK: Tazlor and Francis. — Vol. 1990. p.77-120.
62. Negre-Salvayre A., Salvayre R. UV-treated lipoproteins as a model system for the study of the biological effects of lipid peroxides on cultured cells // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1992. — Vol. 1123 (2). — P. 207-215.
63. Escargueil-Blanc I., Meilhac O., Pierragi M. T. et al. Oxidized LDLs induce massive apoptosis of cultured human endothelial cells through a calcium-dependent pathway // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1997. — Vol. 17 (2). — P. 331-339.
64. Dimmeler S., Haendeler J., Galle J., Zeiher A. M. Oxidized low-density lipoprotein induces apoptosis of human endothelial cells by activation of CPP32-like proteases // *Circulation.* — 1997. — Vol. 95 (7). — P. 1760-1763.
65. Harada-Shiba M., Kinoshita M., Kamido H., Shimokado K. Oxidized low density lipoprotein induces apoptosis in cultured human umbilical vein endothelial cells by common and unique mechanisms // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 273 (16). — P. 9681-9687.
66. Плужников Н. Н., Ченур С. В., Сосюкин А. Е. и др. Этиловый алкоголь и алкоголизм: некоторые фундаментальные и прикладные проблемы // *Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины.* Научн. тр. НИИЦ МБЗ ГосНИИИ военной медицины. — СПб., 2003. — № 4. — С. 123-139.
67. Spyridopoulos I., Wischusen J., Rabenstein B. et al. Alcohol enhances oxysterol-induced apoptosis in human endothelial cells by a calcium-dependent mechanism // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2001. — Vol. 21 (3). — P. 439-444.
68. Li F., Wiecha J., Wu Y. et al. Ethanol-induced epithelial cell growth involves an activation of Ca²⁺-activated K⁺-channels // *Basic. Res. Cardiol.* — 1999. — Vol. 94: 383.
69. Kuhlmann C. R. W., Li F., Ludders D. W. et al. Dose-dependent activation of Ca²⁺-activated K⁺-channels by ethanol contributes to improved endothelial cell functions // *Alcohol. Clin. Experiment. Res.* — 2004. — Vol. 28 (7). — P. 1005-1011.
70. Иванова Т. Н. Микробиологические особенности дисбиоза кишечника у жителей Крайнего Севера: Дис. ... канд. мед. наук. — СПб. — 24 с.

**ГЛАВА 7. ПОДДЕРЖАНИЕ СИМБИОНТАМИ
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРИЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ
ЗОНЫ И СОДЕРЖИМОГО КИШЕЧНИКА:
РЕГУЛЯЦИЯ РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛА, ЗНАЧЕНИЙ pH,
РЕОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И ГАЗОВОГО СОСТАВА**

В обеспечении колонизационной резистентности — способности симбионтной микробиоты и макроорганизма в тесной кооперации совместно защищать микробиологические системы организма «хозяина» от вторжения нерезидентной микрофлоры — значимую роль, по-нашему мнению, играют физико-химические характеристики среды микробиотопа: окислительно-восстановительный потенциал, параметры кислотно-основного состояния, ионный состав и т. п. Среди всех физико-химических факторов, определяющих постоянство состава резидентной микрофлоры микробиоценозов, ведущая роль, по-видимому, принадлежит окислительно-восстановительному потенциалу (редокс-потенциалу, величине Eh) среды обитания микроорганизмов. Редокс-потенциал биологической среды, понимаемый в настоящее время как уровень электронного «давления» в биосистеме, отражает степень окисленности либо восстановленности различных химических соединений данной среды. При изменениях значений окислительно-восстановительного потенциала закономерным образом меняется соотношение восстановленных и окисленных форм химических соединений, либо даже накладывается практически полный термодинамический запрет на существование одной из них [1]. Последнее иллюстрируется данными табл. 7.1.

Таблица 7.1

Расчетные отклонения от равновесных значений содержания окисленных и восстановленных форм химических соединений в зависимости от величины Eh при одноэлектронном переносе

Eh, мВ	Содержание редокс-форм, %	
	[Ox]	[Red]
-180	0,10	99,9
-120	1,0	99,0
-57	10,0	90,0
-29	25,0	75,0
0	50,0	50,0
+29	75,0	25,0
+57	90,0	10,0
+120	99,0	1,0
+180	99,9	0,01

Физиологическое значение величины редокс-потенциала поверхности слизистой оболочки гастродуоденальной зоны составляет 15 ± 5 мВ [2]. В отличие от этого, просветное содержимое кишечника человека, животных и даже насекомых всегда имеет «отрицательные», т. е. восстановительные, значения показателя Eh [3–7]. Интересно, вскоре после рождения у животных в просвете толстой кишки определяются «окислительные» значения Eh (111 ± 25 мВ), но в течение короткого промежутка времени величина данного показателя суще-

ственно уменьшается и стабилизируется на уровне, не превышающем -200 мВ (рис. 7.1) [4]. Таким образом, содержимое кишечника имеет анаэробный, восстановительный характер ($Eh < 0$) [8].

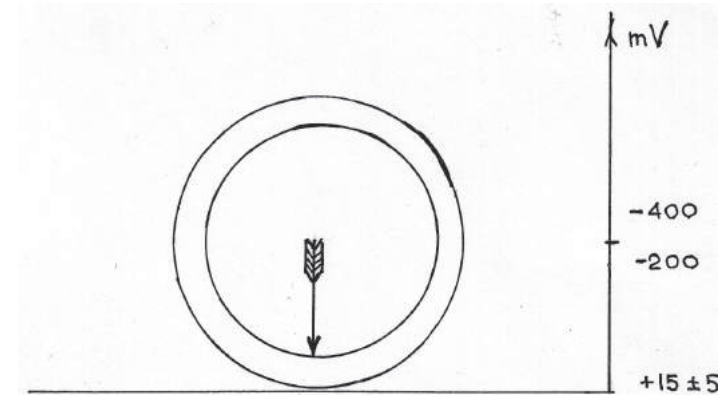


Рис. 7.1. Градиент Eh в просвете кишечной трубки

«Отрицательные», т. е. восстановительные, значения величины Eh в биосредах экологических ниш в значительной степени определяют постоянство спектра резидентной микрофлоры биотопов. Основу микробных консорциумов микробиологических систем составляют строгие и факультативные анаэробы. Соотношение анаэробной и аэробной субпопуляций микроорганизмов достигает $100 : 1$ [7, 9, 10]. Vegetation непатогенной сахаролитической анаэробной («травоядной») микрофлоры, обладающей высоким метаболическим потенциалом, сопровождается накоплением недоокисленных продуктов — молочной, пропионовой кислот и других восстановителей, в частности, водорода и сероводорода [11, 12]. Водород оказывает значительное влияние на величину восстановительной активности водных растворов [13]. Однако чрезмерное понижение Eh (ниже $-1,5$ V) является неблагоприятным фактором и для самих анаэробов, поскольку при таких значениях окислительно-восстановительного потенциала ингибируется активность терминальных (ферредоксин-содержащих) ферментов редокс-цепей микроорганизмов [14]. Опасному сдвигу значений Eh в область отрицательных значений препятствует метаболическая активность метанобразующих бактерий, утилизирующих водород [11, 15, 16]. Кроме того, водород частично диффундирует в интерстиций кишечника и затем в сосудистое русло, в значительной степени определяя величину Eh крови, оказывая существенное регулирующее влияние на газообмен в легких и тканях [17].

Низкомолекулярные метаболиты сахаролитической (анаэробной) микрофлоры, в первую очередь лактат и летучие жирные кислоты, обладают заметным бактериостатическим эффектом в отношении нерезидентной микрофлоры и таким образом оказывают стабилизирующее влияние на микробный состав симбионтной флоры [18, 19]. Кроме того, некоторые низкомолекулярные метаболиты-восстановители анаэробов (моно- и олигосахариды) препятствуют, конкурентно блокируя соответствующие рецепторы, адгезии патогенных бактерий к апикальной части плазматической мембраны эпителиоцитов [20].

И, может быть, самое существенное из того, что обеспечивает восстановительный, т. е. электроннодонорный, характер значений Eh внутрикишечной сре-

ды — поддержание оптимальных вязко-текучих свойств муцина. Муцин, синтезируемый бокаловидными клетками эпителиальных барьеров [21, 22], формирует гелевый предэпителиальный слой, на 95% состоящий из воды [23]. Большая часть молекулы муцина (центральная часть) состоит из множества tandemных повторов полимерных цепей аминокислотных остатков, среди которых более половины — остатки серина и треонина. N- и C-концевые регионы молекул муцина богаты содержанием остатков аминокислоты цистеин, которые могут формировать внутри- и межмолекулярные дисульфидные связи [24]. Центральная часть молекул муцина интенсивно гликозилирована олигосахаридами, которые могут составлять до 85% массы молекулы, придают полипептиду высокую степень гидрофильности и обеспечивают (после присоединения к олигосахаридам SO_4^{2-} -аниона или сиаловой кислоты) устойчивость к действию гликозидаз [25, 26].

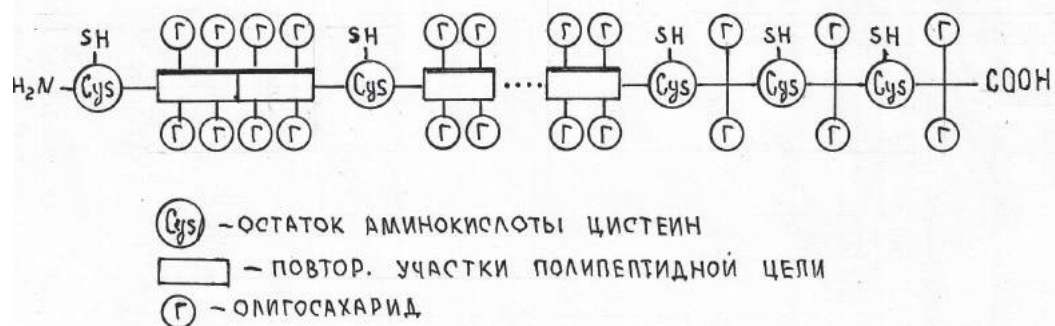


Рис. 7.2. Структура мономера муцина

SH-группы остатков аминокислоты цистеин в структуре мономеров муцина могут быть как в восстановленной, так и в окисленной (дисульфидной) форме (рис. 7.2). «Положительные» значения показателя Eh на поверхности эпителиоцитов и «отрицательные» в просвете кишечника создают уникальную особенность эластично-текучих свойств муцина с градиентом в радиальном направлении (рис. 7.3).

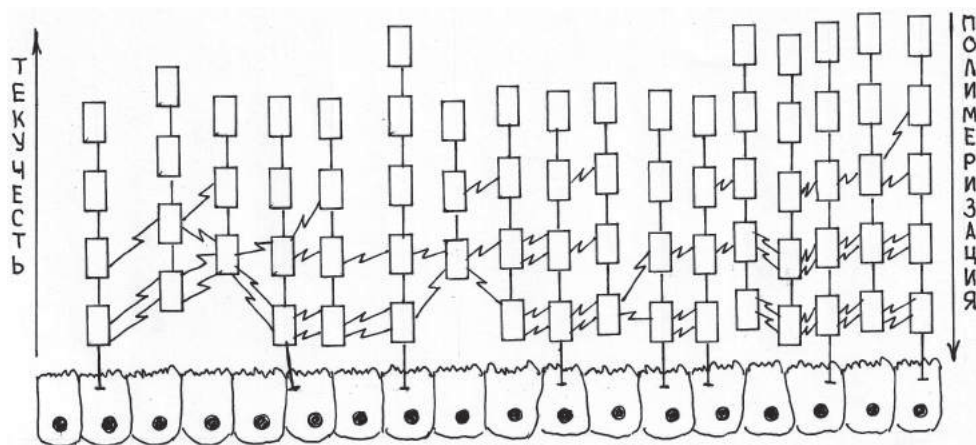


Рис. 7.3. Градиент текучести и степень полимеризации мономеров муцина приэпителиального слоя слизи

Трехмерная структура муцинового матрикса предэпителиального слоя слизи сформирована за счет окислительных значений редокс-потенциала внутрикишечной среды, прилегающей к эпителиоцитам. По мере быстрого снижения величины Eh в радиальном направлении в просвете кишечной трубки, уменьшается и количество дисульфидных связей между мономерами молекул муцина. Маргинальный слой мономеров муцина, контактирующий с плазматической мембраной эпителиальных клеток, кроме того, удерживается на апикальной поверхности энтероцитов за счет мембранного якоря и взаимодействия олигосахаридов с лектинами клеточной мембраны [27]. Трехмерная сетка из мономеров муцина представляет собой вместилище для симбионтных микроорганизмов и трудно преодолимый барьер для представителей нерезидентной микрофлоры.

Величина окислительно-восстановительного потенциала содержимого кишечной трубки, по-видимому, имеет определенное значение и для поддержания перистальтической активности кишечника, поскольку пероральное назначение восстановителей (N-ацетилцистеина, натрия тиосульфата) всегда оказывает на нее стимулирующее действие. А снижение восстановленности содержимого кишечника на фоне дисбиотических состояниях в какой-то степени, наоборот, определяет склонность к запорам.

При внимательном взгляде на явления биологической эволюции можно заметить наличие определенной связи между процессом перехода от пойкилотермии к гомойотермии и становлением резидентной симбионтной микрофлоры желудочно-кишечного тракта у позвоночных. У целого ряда эволюционно древних животных: рыб, земноводных — постоянной симбионтной микрофлоры нет, она появляется лишь у рептилий. Окончательное формирование симбионтных отношений между микробиоценозом желудочно-кишечного тракта и организмом хозяина, становление спектра микроорганизмов, входящих в состав симбионтного микробиома, наблюдается только у гомойотермных животных — млекопитающих и птиц. Следует заметить, что для ранних этапов онтогенеза птиц, неонатального периода развития многих млекопитающих и человека характерна высокая степень теплозависимости от окружающей среды. В этот период развития молодяк птиц и млекопитающих еще не имеет сложившейся резидентной симбионтной микрофлоры ни по видовому составу, ни по объему биомассы микроорганизмов. Таким образом, и филогенетически, и в процессе онтогенеза становление гомойотермии связано с формированием симбионтного микробиома желудочно-кишечного тракта. При огромной численности микроорганизмов, заселяющих желудочно-кишечный тракт человека, суммарная масса которых может достигать нескольких килограмм, и их высокой метаболической активности, волей-неволей микробиом кишечника превращается в генератор тепла. Правомочность такого видения одной из функций симбионтной микрофлоры кишечника подтверждается тем, что содержимое толстой кишки имеет более высокую температуру, нежели окружающие органы и ткани. А поскольку основными пищевыми субстратами для анаэробных симбионтов выступают обычно полисахариды, не гидролизуемые пищеварительными ферментами млекопитающих и птиц, генерирование метаболического тепла в кишечнике не идет в ущерб энергетическим потребностям организма хозяина. Объем метаболизируемых субстратов, скорость расщепления полисахаридов и утилизации моносахаридов в кишечнике при участии симбионтов могут быть весьма значительны. При этом не менее двух третей свободной энергии углеводов рассеивается в виде тепла, «подогревающего» другие органы организма

хозяина. Этому способствуют и анатомические факторы: расположение толстой кишки (она проходит по всему периметру брюшной полости как термовыделяющий элемент) и высокая объемная скорость толстокишечного кровотока, обеспечивающая «съем» и перенос тепла к другим анатомическим образованиям [28–35]. Вероятно, так называемое специфическое динамическое действие пищи (повышение показателей основного обмена в течение нескольких часов после приема пищи) в определенной степени (помимо других факторов: разобщающего действия жирных кислот, интенсификации реакций гидроксирования) обусловлено и увеличением теплопродукции в кишечнике. Здесь уместно еще раз удивиться народной наблюдательности: опытные няни считают, что у младенцев при охлаждении в первую очередь «мерзнет живот».

Фило- и онтогенетическая ассоциированность кишечного микробиома с формированием гомеотермии, участие сахаролитической микрофлоры в теплопродукции, очевидно, выводят температурный фактор в число важных составляющих колонизационной резистентности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Плужников Н. Н., Гаулар Б. В., Ченур С. В. и др. Редокс-регуляция: фундаментальные и прикладные проблемы // Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины. — СПб., 2003. — С. 139–173.
2. Гостищев В. К., Евсеев М. А. Патогенез рецидива острых гастродуоденальных язвенных кровотечений // Хирургия. Журн. Н. И. Пирогова. — 2004. — № 5. — С. 46–51.
3. Schröder H., Johanson A. K. Redox potential in caecal contents of the rat and azo reduction of salicyl-azo-sulphapyridine // Xenobiotica. — 1973. — Vol. 3 (4). — P. 233–246.
4. Hornich M., Chrastova V. The redox potential of the large intestine in swine in relation to swine dysentery // Vet. Med. (Praha). — 1981. — Vol. 26 (10). — P. 593–598.
5. Wilson M. Microbial inhabitants of humans: Their ecology and role in health and disease. — N. Y.: Cambridge university Press, 2005. — 455 p.
6. Brune A., Emerson D., Breznak J. A. The termite gut microflora as a sink: microelectrode determination of oxygen and pH gradients in guts of lower and higher termites // Appl. Environment. Microbiol. — 1995. — Vol. 6 (7). — P. 2681–2687.
7. Vorobjeva N. V. Selective stimulation of the growth of anaerobic microflora in the human intestinal tract by electrolyzed reducing water // Med. Hypothesis. — 2005. — Vol. 64 (3). — P. 543–546.
8. Salyers A. A. Bacteroides of the human lower intestinal tract // Annu. Rev. Microbiol. — 1984. — Vol. 38. — P. 293–313.
9. Горская Е. М. Гнотобиологические исследования в определении колонизационной резистентности кишечника // Антибиот. химиотер. — 1989. — № 8. — С. 601–606.
10. Маянский А. Н. Дисбактериоз: иллюзии и реальность // Педиатрия. — 2000. — № 4. — С. 80–88.
11. Stocchi A., Levitt M. D. Factors affecting hydrogen production and consumption by human fecal flora. The critical roles of hydrogen tension and methanogenesis // J. Clin. Invest. — 1992. — Vol. 89 (4). — P. 1304–1311.
12. Levitt M. D., Furne J., Springfield J. et al. Detoxification of hydrogen sulfide and methanethiol in the cecal mucosa // J. Clin. Invest. — 1999. — Vol. 104 (8). — P. 1107–1114.
13. Клосс А. И. Электрон-радикальная диссоциация и механизм активация воды // Доклады АН СССР. — 1988. — № 303 (6). — С. 1403–1407.
14. Готтшалк Г. Метаболизм бактерий: Пер. с нем. — М.: Мир, 1982. — 310 с.

15. Perman J. A., Modler S. Glycoproteins as substrates for production of hydrogen and methane by colonic bacterial flora // Gastroenterology. — 1982. — Vol. 83 (2). — P. 388–393.
16. Flourie B., Etanchaud F., Florent C. et al. Comparative study of hydrogen and methane production in the human colon using caecal and faecal homogenates // Gut. — 1990. — Vol. 31 (6). — P. 684–685.
17. Levitt M. D., Olsson S. Pneumatosis cystoides intestinalis and high breath H₂ excretion: insights into the role of H₂ in this condition // Gastroenterology. — 1995. — Vol. 108 (5). — P. 1560–1565.
18. Минушкин О. Н., Ардатская М. Д., Бабин В. Н. и др. Дисбактериоз кишечника // Рос. мед. журнал. — 1999. — № 3. — С. 40–45.
19. Salminen S., Isolauri E., Onela T. Gut flora in normal and disorders states // Chemother. — 1995. — Vol. 41 (1). — P. 5–15.
20. Sharon N. Carbohydrates as future anti-adhesion drugs for infectious diseases // Biochim. Biophys. Acta. — 2006. — Vol. 1760 (4). — P. 527–537.
21. Macfarlane S., Woodmansey E. J., Macfarlane G. T. Colonization of mucin by human intestinal bacteria and establishment of biofilm communities in a two-stage continuous culture system // Appl. Environment. Microbiol. — 2005. — Vol. 71 (11). — P. 7483–7492.
22. Thornton D. J., Rousseau K., McGuckin M. A. Structure and function of the polymeric mucins in airways mucus // Annu. Rev. Physiol. — 2008. — Vol. 70. — P. 459–486.
23. Allen A. Structure and function of gastrointestinal mucus // Physiology of the gastrointestinal tract / Johnson L. R. (Ed.). — N. Y.: Raven Press, 1981. — P. 617–619.
24. Bansil R., Stanley E., LaMont J. T. Mucin biophysics // Annu. Rev. Physiol. — 1995. — Vol. 57. — P. 635–657.
25. Corfield A. P., Wagner S. A., Clamp J. R. et al. Mucin degradation in the human colon: production of sialidase, sialate O-acetyltransferase, N-acetylneuraminidase, arylesterase and glycosulfatase activities by strains of fecal bacteria // Infect. Immun. — 1992. — Vol. 60 (10). — P. 3971–3978.
26. Smith A. C., Podolsky D. K. Colonic mucin glycoproteins in health and disease. Clin // Gastroenterol. — 1986. — Vol. 15 (4). — P. 815–837.
27. Shirazi T., Longman R. J., Corfield A. P., Probert C. S. J. Mucins and inflammatory bowel disease // Postgrad. Med. J. — 2000. — Vol. 76 (898). — P. 473–478.
28. Бабин В. Н., Доморадский И. В., Дубинин А. В., Кондракова О. А. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры // Рос. хим. журнал. — 1994. — № 38 (6). — P. 66–78.
29. Conway P. L. // Ginson G. R. (Ed.) Microbial Ecology of the Human Large Intestine // Human Colonic Bacteria: Role in Nutrition, Physiology and Pathology. MacFarlane G. T. — Boca Raton: CRC Press, 1995. — P. 1–24.
30. Berg R. D. The indigenous gastrointestinal microflora // Trends Microbiol. — 1996. — Vol. 4 (11). — P. 430–435.
31. Бабин В. Н., Минушкин О. Н., Дубинин А. В. и др. Молекулярные аспекты симбиоза в системе хозяин-микромир // Рос. журнал. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1998. — Vol. 6: 76–82.
32. Минушкин О. Н., Ардатская М. Д., Бабин В. Н. и др. Дисбактериоз кишечника // Рос. мед. журнал. — 1999. — № 3. — С. 40–45.
33. O'Sullivan G. C., Kelly P., O'Halloran S. et al. Probiotics: an emerging therapy // Curr. Pharm. Design. — 2005. — Vol. 11 (1). — P. 3–10.
34. Sears C. L. A dynamic partnership: celebrating our gut flora // Anaerobe. — 2005. — Vol. 11 (5). — P. 247–251.
35. Ley R. E., Hamady M., Lozupone K. et al. Evolution of mammals and their gut microbes // Science. — 2008. — Vol. 320 (5883). — P. 1647–1651.

ГЛАВА 8. УЧАСТИЕ МИКРОБИОТЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В свете интенсивно накапливающихся экспериментальных и клинических наблюдений утверждение отца медицины Гиппократ, сделанное им почти двадцать четыре столетия назад в работе «Гигиена»: «...все болезни приходят через рот...», не представляется слишком гиперболизированным, призванным актуализировать проблему. Действительно, имеется достаточный объем доказательств, свидетельствующих не только об ассоциированности различных патологических процессов с состоянием микробиоты кишечника, но и о лидирующей роли феноменов микроэкологического дисбаланса в патогенезе целого ряда заболеваний. К числу таких нозологических форм относятся: диабет, ожирение, жировая дистрофия печени, сердечно-сосудистые заболевания, воспалительные заболевания кишечника, мочекаменная болезнь, аутоиммунные заболевания и злокачественные новообразования, наркомании, алкоголизм и т. д. [1–10].

Распространение ожирения в течение последних десятилетий в промышленно развитых странах приняло эпидемический характер [11]. С 1980 года число тучных людей среди взрослого населения США увеличилось на 75%, при этом каждый третий житель имеет клиническую форму ожирения [12]. Это возвело вопрос излишнего веса в ранг важнейшей медико-социальной проблемы современности, пока не имеющей терапевтического решения [13]. Ожирение всегда сопровождается метаболическими нарушениями (метаболическим синдромом) [14] и общей низкоинтенсивной воспалительной реакцией организма [15]. Метаболический синдром резко увеличивает вероятность развития атеросклеротических изменений сосудистой системы, сахарного диабета 2-го типа и хронических почечных заболеваний [16, 17].

В настоящее время метаболический синдром верифицируется при наличии трех и более из следующих признаков:

- ожирение тела (окружность талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин);
- повышенный уровень триглицеридов (>150 мг/дл);
- пониженный уровень липопротеинов высокой плотности (HDL-C <40 мг/дл у мужчин и <50 мг/дл у женщин);
- повышенное артериальное давление крови (систолическое давление >130 мм рт. ст. или диастолическое давление >85 мм рт. ст.);
- повышенный уровень глюкозы в крови (100–125 мг/дл) [18].

Встречаемость признаков метаболического синдрома располагается в следующем порядке: ожирение тела (72%), артериальная гипертензия (66%), повышенный уровень триглицеридов (62%), низкий уровень липопротеинов высокой плотности (54%) и повышенный уровень глюкозы в крови (53%) [19].

Новые данные подтверждают мнение о том, что экспоненциальное нарастание распространенности ожирения и инсулинорезистентного диабета не может быть отнесено на счет изменений в человеческом геноме, образе и культуре питания или физической активности [20, 21]. Основное содержание альтернативной идеи заключается в том, что микробиом кишечника (по объему генетического материала превосходящий геном человека не менее чем на два порядка [22, 23]) участвует в регулировании энергетического баланса организма человека [1] и при микроэкологических нарушениях может индуцировать формирование метаболического синдрома. В качестве подтверждения правомерности такого видения роли кишечной микробиоты в формировании патологических состояний

можно сослаться на экспериментальные данные о том, что безмикробные животные (гнотобионты) в сравнении с обычными (эубионтами) имеют на 40% меньше жировой ткани, масса которой быстро восстанавливается в случае заселения кишечника резидентной микрофлорой [24]. В качестве объяснения феномена возрастания массы жировой ткани у животных-гнотобионтов после их перехода в состояние эубиоза можно использовать следующие соображения:

– микрофлора, экспрессирующая гликозил-гидролазную активность, расщепляя неперевариваемые полисахариды, увеличивает объем абсорбируемых моносахаридов и короткоцепочечных жирных кислот (расходного материала липогенеза), что сопровождается гликемией и инсулинемией;

– в условиях инсулинемии стимулируется экспрессия инсулин-зависимых факторов ChREBP (carbohydrate responsive element binding protein) и SREBP-1 (sterol responsive element binding protein 1), контролирующей активность ключевых энзимов синтеза жирных кислот (липогенеза) *de novo*, таких как ацетил-CoA-карбоксилаза (ACC) и синтаза жирных кислот (FAS) [25].

Субстратная обеспеченность и высокая активность ферментов липогенеза, конечно, являются необходимыми условиями накопления жиров в гепатоцитах. Однако синтез жирных кислот *de novo* в печени напрямую не связан с гипертрофией адипоцитов в других тканях. И только обнаружение феномена подавления экспрессии FIAF (fasting-induced adipose factor) бактериальной микрофлорой в эпителиоцитах кишечника, сопровождающееся увеличением активности липопротеинлипазы (LPL), катализирующей выделение жирных кислот и триацилглицерола из циркулирующих в крови липопротеиновых комплексов и, следовательно, направляющей их в жировую ткань, связывает оба процесса (рис. 8.1). В физиологических условиях FIAF ингибирует активность LPL [24].

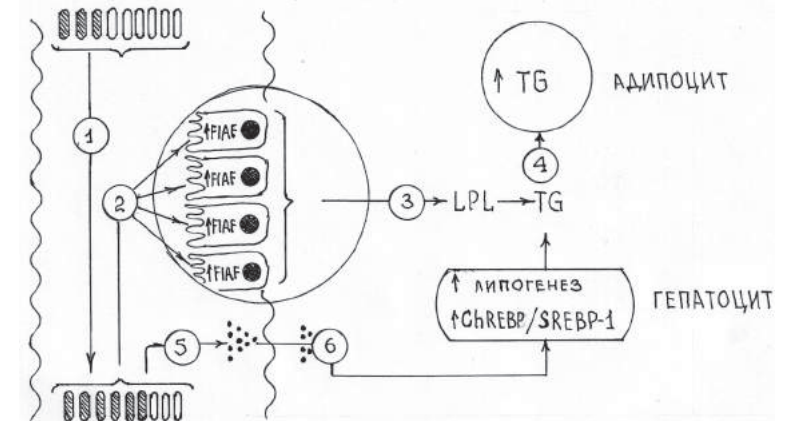


Рис. 8.1. Предполагаемая схема влияния кишечной микробиоты на обмен липидов:

- 1 — дието-, стресс-, антибиотик-индуцированное изменение состава кишечной микробиоты (в том числе увеличение плотности заселения кишечника грамотрицательной микрофлорой);
- 2 — селективное подавление экспрессии FIAF абerrантной микробиотой; 3 — FIAF-зависимое увеличение активности липопротеинлипазы (LPL); 4 — депонирование триглицеридов (TG) в адипоцитах; 5 — ферментативное расщепление неперевариваемых полисахаридов до моносахаридов; 6 — ChREBS, SREBS — факторы, контролирующие активность ферментов липогенеза

Но здесь правомерно возникает вопрос: почему при условии, что желудочно-кишечный тракт заселен микрофлорой у всего населения, ожирением страдает только часть популяции, хотя и значительная (до трети населения промышленно развитых стран [26])? Ответ, по-видимому, определяется встречным вопросом: какая микрофлора обитает в кишечнике при ожирении? Вероятнее всего, метаболический синдром и ожирение как одно из его проявлений формируются на фоне микробиологического дисбаланса. Действительно, на биологических моделях показано, что ожирение может быть ассоциировано с качественно-количественными изменениями микробиоты желудочно-кишечного тракта. В частности, у грызунов, страдающих ожирением, на 50% снижено содержание *Bacteroidetes* и соответственно повышено присутствие *Firmicutes* в каловых массах [27]. Аналогичные результаты получены и при изучении микрофлоры кишечника у тучных людей [28]. Микрирование микробиомов тощих и тучных животных у грызунов-гнотобионтов, позволило установить, что микрофлора, донорами которой были животные, страдающие ожирением, способна в течение двух недель сформировать метаболический синдром у реципиентов [13]. Увеличение массы тела, объема жировой ткани сопровождалось инсулинорезистентностью, гипертрофией адипоцитов, возрастанием уровня лептина (недавно открытый полипептид с молекулярной массой 16 кДа, обладающий инсулин-ингибирующим эффектом, участвующий в регулировании энергетического обмена [29]) и глюкозы в крови. Важная черта — увеличения потребления пищи при этом не наблюдалось [30].

Таким образом, стало очевидным, что особенности диеты (высокая калорийность, чрезмерное содержание жиров и легко усваиваемых углеводов) могут способствовать возникновению нарушений микробиологического равновесия, а измененный микробиом, в свою очередь, способен *per se* участвовать в формировании и поддержании метаболического синдрома. Каковы же молекулярные механизмы участия микробиоты в формировании метаболического синдрома? Известно, что животные-гнотобионты защищены от диет-индуцированного ожирения двумя комплементарными, но независимыми механизмами, ускоряющими метаболизм жирных кислот:

- высоким уровнем FIAF (fasting-induced adipose factor), который стимулирует продукцию γ -коактиватора рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом PPAR γ , что в итоге стимулирует экспрессию генов-регуляторов митохондриального β -окисления жирных кислот [31];

- повышенной активностью АМФ-стимулируемой протеинкиназы, мониторирующей энергетический статус клетки [32, 33].

Активированная АМФ-киназа, фосфорилируя специфический субстрат ацетил-СоА-карбоксилазу, подавляет продукцию малонил-СоА. Снижение внутриклеточного уровня малонил-СоА активирует карнитинпальмитилтрансферазу-1 (CPT-1) и тем самым переключает энергопродукцию на β -окисление жирных кислот [34]. То есть у животных-гнотобионтов интенсивность β -окисления жирных кислот значимо выше, чем у животных-эубионтов. И, естественно, подавление экспрессии FIAF и активности АМФ-

стимулируемой протеинкиназы микрофлорой кишечника может изменять метаболический фенотип организма хозяина вплоть до формирования метаболического синдрома [13, 34, 35].

Инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия играют ключевую роль в патогенезе метаболического синдрома [36]. Гипертрофия адипоцитов сопровождается увеличением инфлюкса жирных кислот в клетки других тканей, возрастанием запасов триглицеридов в них, что в итоге и обеспечивает инсулинорезистентность. При ожирении адипоциты и мышечные клетки становятся малочувствительными к инсулину в результате снижения аффинитета гормона к его рецептору, что, естественно, затрудняет трансдукцию сигнала в цитозоль клеток и сопровождается снижением активности соответствующих тирозинкиназ [20, 37, 38].

Высокий уровень инсулина в крови способствует гиперпродукции эндотелина-1 (ЕТ-1) эндотелиальными клетками и реализации физиологических эффектов данной сигнальной молекулы, индуцирующей вазоконстрикцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [39, 40]. Уместно подчеркнуть и то, что под влиянием инсулина возрастает тонус симпатической нервной системы [41], что в условиях метаболического синдрома сопровождается стойким повышением артериального давления и значительным увеличением реабсорбции натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев [42]. Кроме того, при увеличении массы висцеральной жировой ткани в ней существенно возрастает выработка адипоцитокинов, включая TNF- α и IL-6, которые также индуцируют развитие гипертензии [43].

Значимым фактором формирования гипертензии при метаболическом синдроме, по-видимому, является и дисрегуляция продукции оксида азота эндотелиальной NO-синтазой (eNOS). При снижении биодоступности NO развивается задержка натрия в организме и увеличивается тонус гладкомышечных образований сосудистой системы, ускоряется атероматозный процесс [44]. Активность eNOS находится под строгим многоуровневым контролем. В качестве одного из элементов системы регуляции активности энзима предстает эндогенный конкурентный ингибитор NO-синтазы — асимметричный диметиларгинин (ADMA — структурный аналог субстрата NOS L-аргинина) [45]. Высокий уровень ADMA в крови ассоциирован с инсулинорезистентностью, гиперхолестеринемией и гипертензией [46, 47]. При повышении уровня ADMA в крови ускоряется развитие атеросклеротического повреждения стенки сосудов [48]. Данный ингибитор eNOS разрушается ферментом диметиларгинин-диметиламиногидролазой (DDAH), активность которого на фоне метаболического синдрома всегда снижена [48, 49]. Активность DDAH возрастает при соответствующем снижении уровня ADMA и артериального давления крови под влиянием ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II), тиазолидинеидонов и ретиноидов [46], эффекты которых, по-видимому, связаны с их воздействием на рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor).

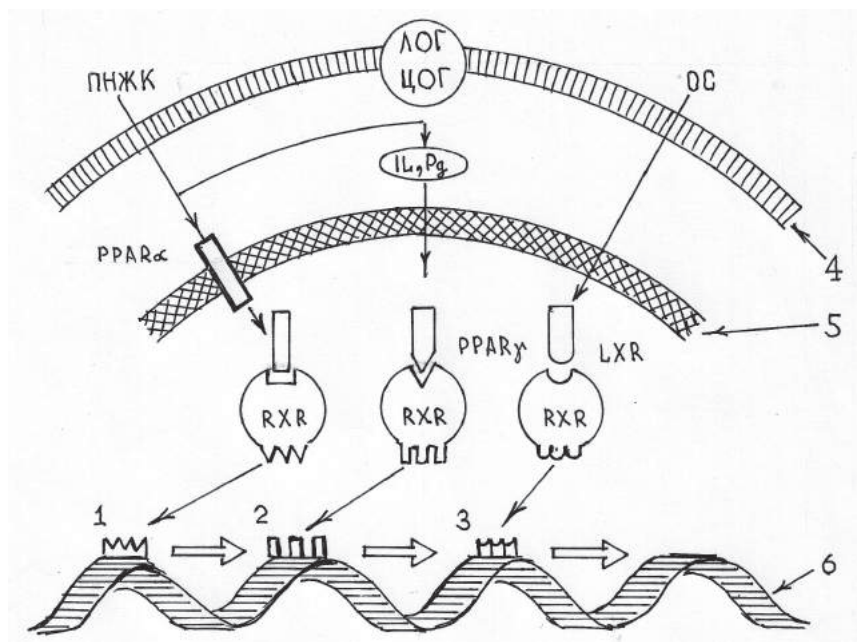


Рис. 8.2. Механизм воздействия на экспрессию генов свободных полиненасыщенных жирных кислот и оксистеролов: ЛОГ – липооксигеназа; LXR – печеночный X-рецептор; ЦОГ – циклооксигеназа; RXR – ретиноидный X-рецептор; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; ОС – оксистеролы; IL – интерлейкин; Pg – простагландин; PPAR α , γ – рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом; 1, 2, 3 – специфический регион промотора целевого гена; 4 – плазматическая мембрана; 5 – ядерная мембрана; 6 – ДНК

Рецепторы PPAR и другие родственные ядерные рецепторы вовлечены в формирование и развитие метаболического синдрома, атеросклеротического процесса, хронической воспалительной реакции организма и жировой дистрофии печени. Семейство ядерных рецепторов, к которому, помимо PPAR, относятся печеночный X-рецептор (liver X receptor – LXR), ретиноидный X-рецептор (retinoid X receptor – RXR), включает около пятидесяти лиганд-активируемых факторов транскрипции, регулирующих экспрессию значительного числа генов [50–53]. Естественными лигандами этих рецепторов являются свободные полиненасыщенные жирные кислоты и эйкозаноиды (PPAR), оксистеролы (LXR) и метаболиты каротиноидов (RXR) [51, 53, 54]. Рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом, в зависимости от того, какие лиганды переводят их в активное состояние – полиненасыщенные жирные кислоты или их метаболиты (IL, Pg) – подразделяются на PPAR α , PPAR β и PPAR γ [55–57]. Физиологическая роль перечисленных ядерных рецепторов заключается в регулировании обмена жирных кислот, холестерина и углеводов [53]. Но функции данных рецепторов в ряде случаев могут приобретать патофизиологическую сущность. К числу таких состояний, извращающих функциональную активность ядерных рецепторов, относится и микробиологический дисбаланс, который, помимо прочего, может быть и диет-индуциро-

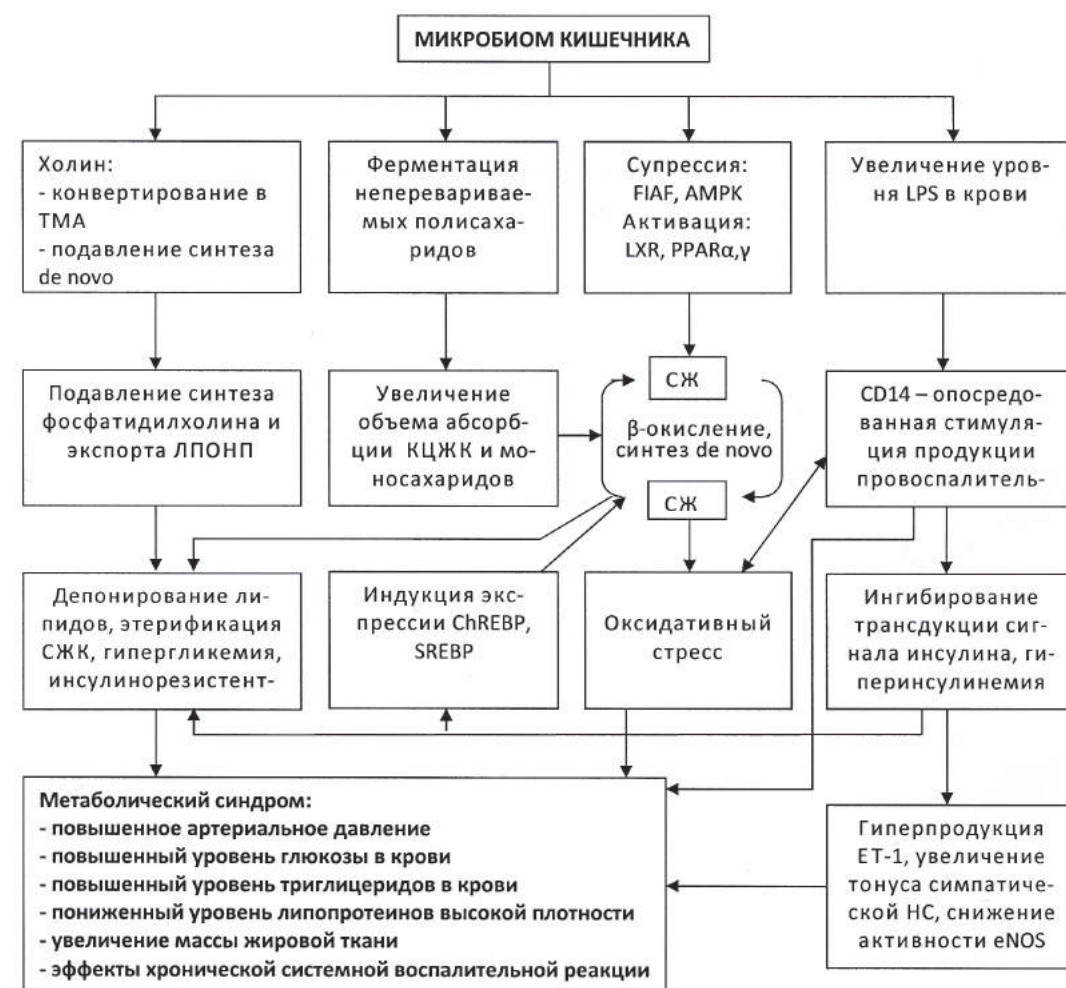


Рис. 8.3. Предполагаемый механизм формирования метаболического синдрома: TMA – триметиламин; CD14 – рецептор липополисахарида; FIAF – fasting-induced adipose factor; СЖК – свободные жирные кислоты; AMPK – АМФ-активируемая киназа; КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты; PPAR α , γ – ядерные рецепторы; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ChREBP – carbohydr. resp. elem. bind. protein; ET-1 – эндотелин-1; SREBP – sterol resp. elem. bind. protein; НС – нервная система; LPS – липополисахарид; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота

ванным [58, 59]. На фоне диеты, содержащей избыточное количество жиров, при резко сниженной численности молочнокислых бактерий, микрофлора кишечника конвертирует холин в метиламины (в моче определяются диметиламин, триметиламин и триметиламин-N-оксид), уменьшая биодоступность холинового спирта. Учитывая, что пятая часть потребности организма в этом соединении покрывается за счет его поступления с продуктами питания, прекращение поступления холина извне можно рассматривать как предпосылку

возникновения холин-дефицитного состояния. И эта предпосылка реализуется в полной мере, поскольку на фоне микробиологических нарушений подавляется и эндогенный синтез холинового спирта [60, 61]. Дефицит холина, индуцированный aberrантным микробиомом кишечника, сопровождается подавлением синтеза фосфатидилхолина (лецитина), необходимого для сборки и экспорта из гепатоцитов липопротеинов [62], что в итоге приводит к накоплению триглицеридов в печени. Значимо и то, что метиламины *per se* высоко гепатотоксичны и гепатоканцерогенны [63]. О значимости дефицита холина говорит хотя бы тот факт, что внутривенное назначение данного соединения при диет-индуцированном гепатостеатозе, полностью купирует проявления метаболической дистрофии печени [64].

Множество экспериментальных и клинических данных указывает на то, что метаболический синдром тесно ассоциирован с хронической низкоинтенсивной системной воспалительной реакцией организма [2, 65–67]. Например, уровень провоспалительных цитокинов и реактантов острой фазы воспаления положительно коррелирует с выраженностью метаболического синдрома и инсулинорезистентности [68, 69]. О патогенетической значимости данной корреляционной связи говорят следующие факты:

- антагонисты рецепторов IL-1 редуцируют маркеры системного воспаления, снижают гликемию и улучшают секреторную функцию β -клеток поджелудочной железы [70];

- провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, TNF α) ингибируют внутриклеточную систему трансдукции сигнала инсулина [71–73];

- провоспалительный хемокин MCP-1 (monocyte chemotactic protein 1 – MCP-1) участвует в формировании инсулинорезистентности [74].

Поскольку метаболический синдром сопровождается микробиологическим дисбалансом [75] с картиной преобладания грамотрицательной микрофлоры (при снижении заселенности кишечника бифидобактериями) [28], постольку в качестве наиболее подходящего агента на роль триггера хронической системной воспалительной реакции стал рассматриваться бактериальный липополисахарид (LPS). Бактериальный липополисахарид – неперменная составная часть клеточной стенки грамотрицательных бактерий. При отмирании таких микроорганизмов липополисахарид выделяется во внутрикишечную среду, а после абсорбции, связавшись с CD-14 и TLR4-рецепторами плазматических мембран клеток, становится эффективным стимулом секреции провоспалительных цитокинов [76]. Липополисахарид в условиях зубиоза преодолевает эпителиальный барьер трансцеллюлярно посредством TLR4-зависимого механизма, а при дисбиотических состояниях – преимущественно парацеллюлярно, через межклеточные щели эпителиальной выстилки [77, 78]. И если в физиологических условиях LPS обеспечивает оптимальное функционирование иммунной системы, то при дисбиозе индуцирует каскад событий патофизиологического характера. Пороговым уровнем эндотоксемии, при котором включаются патогенетические механизмы формирования метаболического синдрома, является уровень, всего лишь в два-три раза превышающий фоновые концентрации эндотоксина (несравнимо ниже тех концентраций, которые определяются при септическом шоке [79]) [80]. Из кишечной стенки к клеткам-мишеням липополисахарид доставляется в составе хиломикрон, синтезируемых эпителиоцитами [81–83].

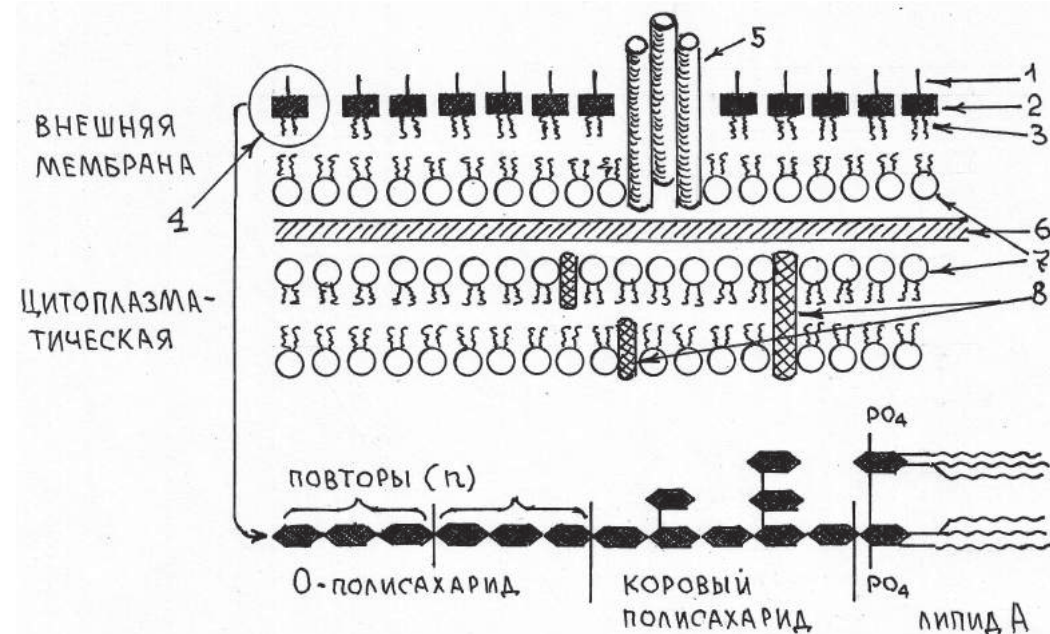


Рис. 8.4. Структура клеточной стенки и липополисахарида грамотрицательных бактерий: 1 – O-полисахарид; 2 – коровый полисахарид; 3 – липид А; 4 – липополисахарид; 5 – мембранный белок (порин); 6 – пептидогликан; 7 – фосфолипид; 8 – мембранные белки

На фоне метаболического синдрома соотношение грамотрицательной и грамположительной микрофлоры (*Cl. coccoides/Bifidobacterium spp.*, *E. rectale*) существенно смещается в сторону первой (имеющей в составе бактериальной стенки липополисахарид) [75]. Поэтому при коррекции микробиологического дисбаланса путем восстановления плотности заселения кишечника *Bifidobacterium spp.* уменьшается уровень бактериального эндотоксина в кишечном содержимом, улучшается барьерная функция эпителиальной выстилки кишечника (последнее опосредуется бутират-зависимым изменением функционального состояния АМФ-активируемой протеинкиназы и последующей активацией синтеза белков плотного межклеточного соединения) [84–87]. Весомость патогенетической роли эндотоксемии в формировании метаболического синдрома подтверждается и тем, что хроническое внутривенное введение липополисахарида, обеспечивающее поддержание его концентрации на уровне в два-три раза превышающем фоновые значения, в полном объеме мимикрирует картину метаболического фенотипа, включая гипергликемию, инсулинорезистентность, ожирение, макрофагальную инфильтрацию жировой ткани и жировую дистрофию печени [75].

Известно, что биологические эффекты липополисахарида опосредуются мультифункциональным рецептором CD14, экспрессирующимся на цитоплазматической мембране клеток иммунной системы (но не только) [88–91] и являющимся ключевым сенсором системы врожденного иммунитета (рис. 8.5) [92]. Поэтому естественно, что при генетической блокаде рецепторов CD14 орга-

низ становится исключительно устойчивым к дисметаболическому действию данного бактериального токсина. Более того, в этих условиях наблюдалась гиперчувствительность к инсулину, т. е. CD14-зависимый сигнальный каскад, по-видимому, представляет собой модулятор чувствительности клеток к инсулину [75]. Подтверждает вышесказанное и то, что назначение полипептидного антибиотика (полимиксин В), обеспечивающего селективную элиминацию грамотрицательных бактерий из состава кишечного микробиома, так же отменяет эффекты, связанные с эндотоксемией [93–95].

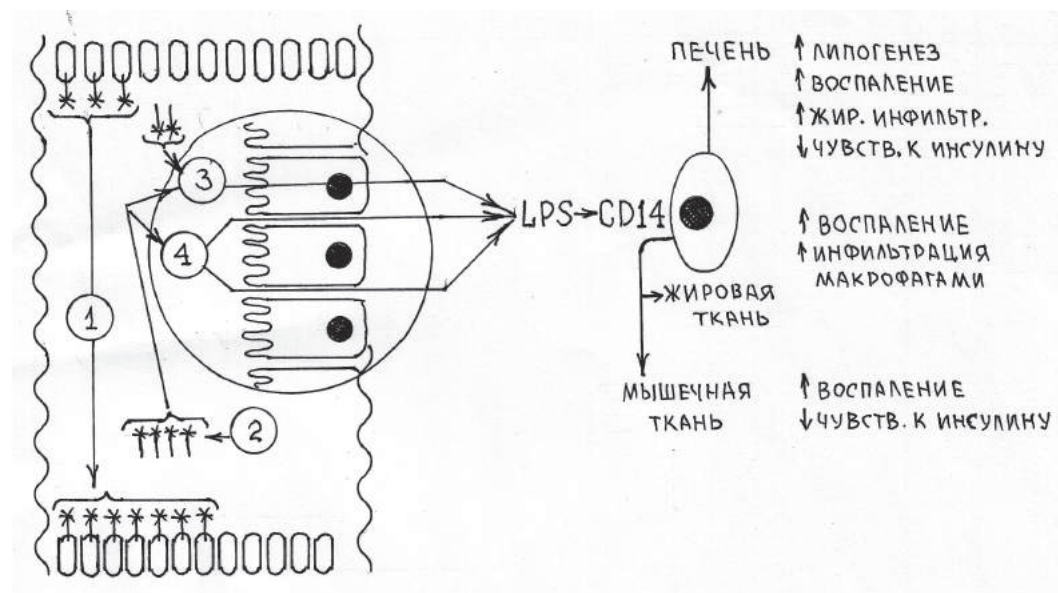


Рис. 8.5. Предполагаемая схема влияния грамотрицательной микрофлоры на формирование эндотоксемии и метаболических нарушений: 1 – дието-, стресс-, антибиотик-индуцированное изменение состава кишечной микрофлоры (увеличение плотности заселения кишечника грамотрицательными бактериями); 2 – LPS (липополисахарид); 3 – toll-like ресептор-опосредованный путь поступления LPS в кровь; 4 – путь поступления LPS в кровь через межклеточные щели; 5 – CD14 – рецептор, чувствительный к LPS; 6 – TLR4 – толл-подобный рецептор 4

Таким образом, стало совершенно очевидным, что дисбаланс микробиома желудочно-кишечного тракта самым тесным образом связан с метаболическими нарушениями, определяющими развитие целого ряда патологических состояний, включая заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертензия, атеросклероз и т. д.).

Ранее уже упоминалось, что при дисбиотических состояниях, характеризующихся отсутствием *Oxalobacter formigenes* в составе кишечного микробиома, резко увеличивается риск образования конкрементов оксалата кальция в почках [96–98]. *Oxalobacter formigenes*, используя оксалаты в качестве субстрата для покрытия собственных энергопотребностей, обеспечивает деградацию эфиров

и солей щавелевой кислоты до формата и диоксида углерода [97]. Оксалат-деградирующей активностью обладают и другие симбионтные бактерии, например *Lactobacillus plantarum* 421–2 [99]. Утилизация оксалатов микрофлорой желудочно-кишечного тракта резко ограничивает абсорбцию щавелевой кислоты и ее эфиров из просвета кишечника, поэтому при отсутствии в составе кишечного микробиома оксалат-метаболизирующих микроорганизмов объем абсорбции щавелевой кислоты и ее производных может существенно возрастать (рис. 8.6).

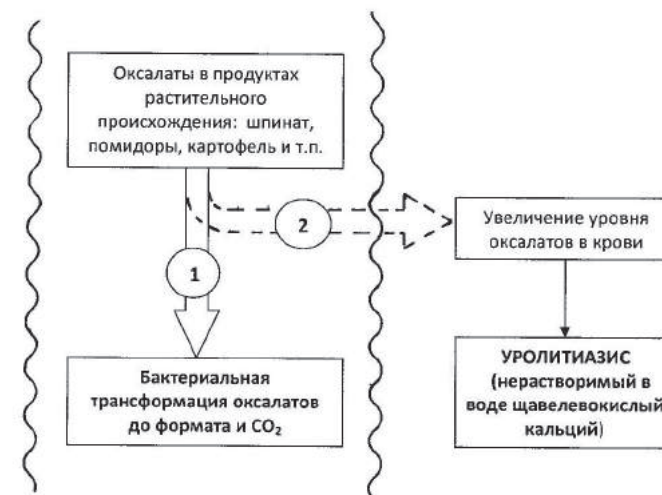


Рис. 8.6. Участие симбионтной микрофлоры в утилизации оксалатов и дисбиоз-ассоциированный уролитиаз: 1 – утилизация оксалатов симбионтными анаэробами (*O. formigenes*, *L. plantarum*); 2 – абсорбция оксалатов при отсутствии оксалат-утилизирующей микрофлоры

У здоровых людей 10–20% выделяемых с мочой оксалатов (суточная почечная экскреция 16–20 мг) поступает в организм из кишечника, остальная часть образуется эндогенно вследствие метаболизма гликоксалата и аскорбиновой кислоты [100, 101]. Поскольку при взаимодействии ионов кальция со щавелевой кислотой образуется практически нерастворимый в воде оксалат кальция (растворимость 6,7 мг/л), постольку при гипероксалурии (суточное выделение оксалатов может увеличиться в 10–20 раз), формирующейся при определенных условиях, может манифестировать и прогрессировать почечнокаменная болезнь с постепенной деструкцией паренхимы почек и исходом в хроническую почечную недостаточность. К числу таких условий формирования гипероксалурии относятся:

– кальций-дефицитная диета, первично содержащая недостаточное количество растворимых солей кальция или становящаяся таковой вторично в результате связывания ионизированного кальция фосфат-ионами, фитиновой кислотой (инозитолгексафосфорная кислота) [102, 103]. В этой связи следует указать, что некоторые штаммы симбионтных бифидо- и лактобактерий обладают выраженной способностью утилизировать фитаты. При дисбиотических состояниях отсутствие фитат-деградирующей активности в кишечнике может проявиться уменьшением биодоступности кальция, связывающего щавелевую кислоту, и, следовательно, увеличением абсорбции оксалатов [104, 105];

– магний-дефицитная диета, первично содержащая недостаточное количество биодоступного магния или становящаяся таковой вторично в результате связывания ионизированного магния фитиновой кислотой [106]. Оксалаты магния хорошо растворимы в воде и легко выводятся из организма, поэтому назначение препаратов магния является эффективным направлением профилактики уролитиаза [107]. Кстати, это же относится и к пероральному назначению водорастворимых соединений кальция, уменьшающих абсорбцию оксалатов из кишечника [108, 109];

– витамин В₆-дефицитное состояние, когда недостаток пиридоксина (ко-энзима, участвующего в конверсии гликозилата в глицин) реализуется посредством интенсификации синтеза эндогенной щавелевой кислоты [110] и увеличения поступления оксалатов из желудочно-кишечного тракта [111].

– микробиологический дисбаланс (отсутствие или резко сниженная плотность заселения кишечника оксалат-утилизирующими микроорганизмами) [112].

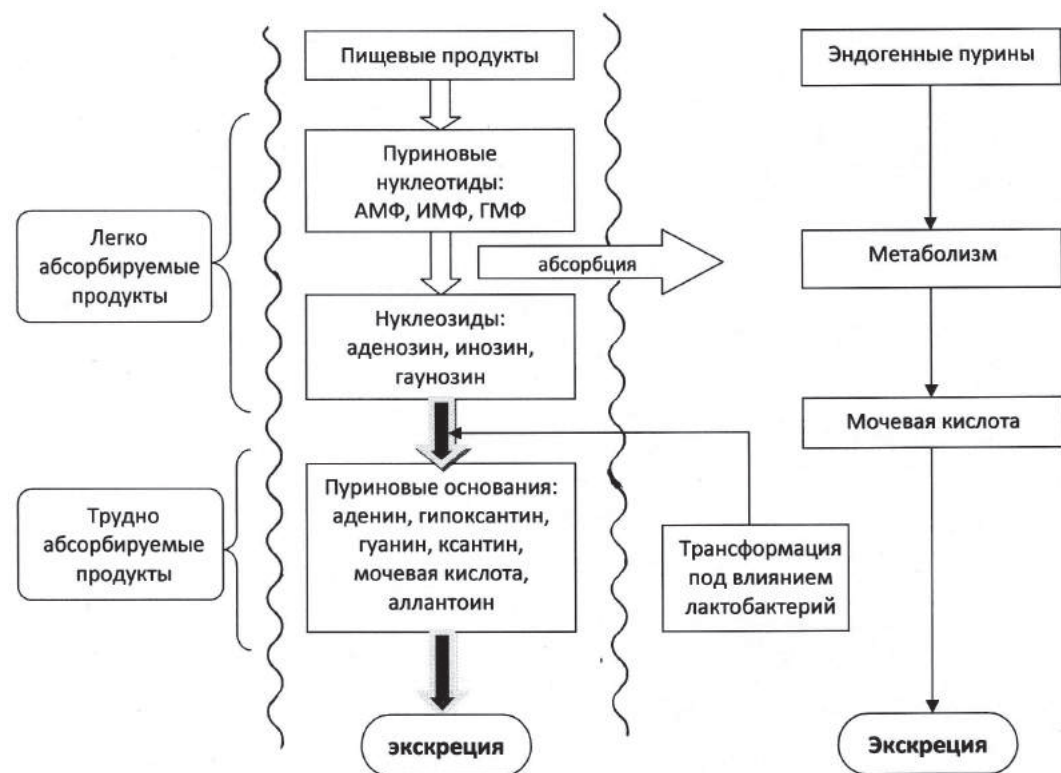


Рис. 8.7. Предполагаемый механизм участия молочнокислых бактерий в снижении уровня мочевой кислоты в крови

В подавляющем большинстве случаев (70–80%) почечные камни содержат оксалаты или состоят из щавелевокислого кальция [113, 114]. Второе место (7–10%) занимают ураты – камни, состоящие из мочевой кислоты [115] – конечного продукта деградации экзогенных и эндогенных пуринов в организме человека [116]. Высшие приматы, включая человека, в процессе эволюционного раз-

вития утратили уриказную активность (уриказа относится к числу «молчащих» ферментов вследствие двух независимых мутаций [117]), обеспечивающую конвертирование мочевой кислоты в водорастворимый аллантион [118]. Поэтому уровень мочевой кислоты в крови высших приматов более чем на порядок превышает аналогичный показатель у других млекопитающих [117]. Поскольку мочевая кислота обладает антиоксидантными свойствами (превосходит аскорбат; мощный комплексон металлов переменной валентности) [119], нейропротективными [120–122], иммуномодуляторными [123] и кардиопротективными эффектами [124], постольку считается, что относительная гиперурикемия дает приматам какие-то эволюционные преимущества [125–127]. Однако эти обсуждаемые преимущества (возможно, обеспечивающие большую активность субъекта [128]), обернулись для людей возросшей вероятностью возникновения подагры и образования камней в почках.

Уровень мочевой кислоты в крови отражает баланс между ее элиминацией и продукцией. Продукция урата зависит как от скорости катаболизма эндогенных пуринов, так и от объема их поступления с пищевыми продуктами. В настоящее время уровень мочевой кислоты в крови считается независимым фактором риска манифестации метаболического синдрома и связанных с ним заболеваний [129, 130]. Вместе с тем уровень урикемии (и связанной с ней урикозурии) выступает в качестве предиктора образования уратных камней в почках.

К другим факторам, предрасполагающим к формированию в почках камней, состоящих из мочевой кислоты, относятся низкие значения величины рН и дегидратация организма, сопровождающаяся уменьшением объема суточной мочи, т. е. возрастанием концентрации всех экскретируемых веществ [115].

Значимость величины рН определяется тем, что при физиологических значениях этого показателя мочевая кислота существует в виде урат-аниона, имеющего растворимость в воде при 37 °С в двадцать раз большую, чем у протонированной формы данной субстанции (мочевой кислоты) [131]. При значении рН равном 5,5 половина урат-аниона протонируется и становится малорастворимым соединением [132].

В последние годы все более наглядно проявляется взаимосвязь между образованием уратных камней в мочевыделительной системе и инсулинорезистентностью [133], метаболическим синдромом [134]. Специально проведенные исследования позволили установить, что значение величины рН мочи отрицательно коррелирует с величиной массы тела [135] и находится в прямой корреляционной связи с показателем чувствительности к инсулину [136]. Более половины пациентов с уратными камнями почек являются инсулинорезистентными [137].

Обнаружение в 2006 году в составе кишечного микробиома симбионтных лактобактерий, трансформирующих пуриновые нуклеотиды (АМФ, ИМФ, ГМФ) и нуклеозиды (аденозин, инозин, гуанозин) в трудно растворимые в воде (неабсорбируемые) азотистые основания, объединило разрозненные мазки, представленных выше феноменов, в целостную картину [138, 139]. Симбионтная микрофлора, конвертируя поступающие с пищей пурины в нерастворимые в воде, а стало быть и неабсорбируемые из кишечника, пуриновые основания, существенным образом влияет на уровень урикемии и урикозурии. Таким образом, получены доказательства ассоциированности микробиологического дисбаланса в кишечнике с образованием уратных камней в почках. Однако картина в представленном виде не воспринимается завершенной в достаточной степени. Дело в том, что у некоторых пациентов уратные камни в почках (чаще состоя-

щие из оксалата и мочевой кислоты) образуются и при нейтрально-щелочных значениях величины рН мочи [115]. Однако уже давно известно, что в моче человека присутствуют факторы, способные ингибировать образование кристаллов. В частности, кристаллизацию мочевой кислоты подавляют гликопротеины, гликозаминогликаны и сурфактант [140]. А когортные исследования групп населения, изолированных генетически и географически, позволили установить, что у больных с уратными камнями значительно снижен уровень экскреции таких ингибиторов кристаллизации мочевой кислоты как гликозаминогликаны [141]. Таким образом, если учесть, что урикемия и формирование камней мочевой кислоты в почках в подавляющем большинстве случаев происходит на фоне метаболического синдрома — прямого следствия микробиологического дисбаланса в кишечнике, то вполне резонно предположить, что подавление экскреции гликозаминогликанов с мочой — также одно из проявлений дисбиоза кишечника.

Конечные этапы биотрансформации пуриновых оснований до мочевой кислоты в организме человека катализируются ферментом ксантиноксидоредуктазой (КОР) [142]. Ксантиноксидоредуктаза идентифицирована более сотни лет тому назад [143]. Данный фермент относится к семейству молибден-зависимых ферментов, включающему в себя также альдегидоксидазу и сульфитоксидазу [144], отличающихся экстремальной сложностью переноса электронов во время каталитического цикла. Ксантиноксидоредуктаза в биологических системах представлена в виде двух изоформ: ксантиндегидрогеназной и ксантиноксидазной, способных конвертироваться одна в другую [145]. Доминантным вариантом фермента *in vivo* выступает его ксантиндегидрогеназная изоформа [146, 147]. Отличие между изоформами проявляется в том, что если в процессе окислительно-восстановительных реакций ксантиноксидаза восстанавливает только кислород, то ксантиндегидрогеназа — как кислород, так и NAD^+ (главным образом последний) [148]. В состав ксантиноксидоредуктазы в качестве кофакторов входят молибдоптерин (Mo-Co), два железосерных центра ($\text{Fe}_2\text{-S}_2$) и флавинадениндинуклеотид (FAD) [142].

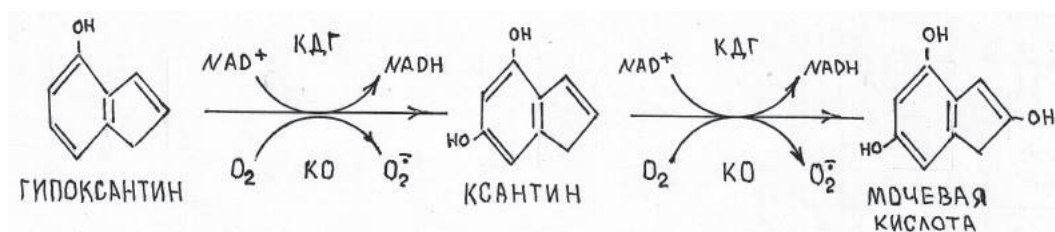


Рис. 8.8. Реакции, катализируемые ксантиндегидрогеназной (КДГ) и ксантиноксидазной (КО) изоформами ксантиноксидоредуктазы

Ген, кодирующий ксантиноксидоредуктазу человека, имеет 36 экзонов [149] и локализован на коротком плече второй хромосомы [150, 151]. Матричная РНК ксантиноксидоредуктазы включает 3999 азотистых оснований, кодирующих последовательность 1333 аминокислот, гомологичную на 91% ксантиноксидоредуктазе крыс и мышей [150, 152, 153]. Наиболее консервативной частью КОР оказался сайт связывания молибдоптерина, имеющий 94% гомологию амино-

кислотной последовательности с соответствующей частью фермента лабораторных животных. Такую высокую эволюционную консервативность структуры фермента можно трактовать как свидетельство его функциональной значимости, что подтверждается нежизнеспособностью грызунов при нокауте гена ксантиноксидоредуктазы [154].

Ксантиноксидоредуктаза как фермент представляет собой гомодимер, состоящий из двух каталитически независимых субъединиц с массой, приблизительно, 145–150 кДа. Субстратная специфичность КОР частично перекрывает субстратную специфичность других Mo-зависимых ферментов (например, альдегидоксидазы) [155, 156]. Каждая субъединица димера имеет трехдоменную организацию. N-терминальный домен состоит из двух субдоменов, формирующих через координатные связи четырех остатков цистеина два ($\text{Fe}_2\text{-S}_2$)-содержащих центра, тесно контактирующих с FAD-содержащим доменом. FAD-содержащий центр также тесно контактирует с C-концевым (Mo-Co)-связывающим доменом [157, 158]. Ксантиндегидрогеназа и ксантиноксидаза, обладая одинаковой субстратной специфичностью, отличаются предпочтением в выборе акцепторов электронов. Предпочтение определяется редокс-статусом SH-групп остатков цистеина в положении 535 и 992 в случае обратной конверсии [159, 160]. Окисление SH-групп остатков цистеина в положении 535 и 992 ксантиндегидрогеназы в случаях замораживания и хранения при -20°C [147], инкубации в растворе при 37°C [161], воздействия слабых окислителей (смещение окислительно-восстановительного потенциала в сторону окислительных значений характерно для зон воспаления) [162] и нахождения в анаэробных условиях [147] обратимо конвертирует фермент в оксидазную форму. Окисление SH-групп в положении Cys 535 и Cys 992 сопровождается конформационными изменениями структуры фермента и утратой взаимодействия между Phe 549 и Trp 336, что делает невозможным реагирование FAD с NAD^+ [157], но при этом создаются условия для эффективного взаимодействия O_2 с флавиносодержащим центром. Таким образом, в условиях воспалительной реакции будет иметь место конверсия дегидрогеназной формы ксантиноксидоредуктазы в оксидазную — мощный источник супероксидного анион-радикала. Эту конверсию можно предотвратить и даже обратить вспять посредством применения восстановителей (например, назначив натрия тиосульфат).

Помимо обратимой, наблюдается и необратимая трансформация ксантиноксидоредуктазы в оксидазную форму. Необратимая конверсия КОР в условиях воспаления осуществляется путем расщепления оксидоредуктазы сериновыми протеиназами [163, 164] и протеолитическими ферментами (трипсин-подобными ферментами) нейтрофильных лейкоцитов, которые накапливаются в зоне воспаления и секретируют эти ферменты во внеклеточное пространство [165]. Этот тип конверсии КОР может быть предотвращен ингибиторами протеолитических ферментов (апротинин, леупептин, мексидол) [160, 166].

Ксантиндегидрогеназа взаимодействует с O_2 в четыре раза медленнее, чем ксантиноксидаза [167, 168], а NAD^+ быстро и прочно связываясь с дегидрогеназной формой фермента, конкурентно подавляет взаимодействие последнего с кислородом. Таким образом, генерирование супероксидного анион-радикала при функционировании ксантиндегидрогеназы весьма ограничено, если в достаточном количестве присутствует NAD^+ [169].

Важно, что при изменении соотношения окисленных и восстановленных форм пиридиновых нуклеотидов в сторону последних, когда в биосредах при-

сутствует преимущественно NADH (при воспалении доступность NADH как субстрата окисления увеличивается), который не может играть роль акцептора электронов, ксантиндегидрогеназа начинает функционировать как NADH-оксидаза [169–171]. При этом NADH прямо передает электрон на FAD энзима, а последний обеспечивает его трансфер на кислород и таким образом ксантиндегидрогеназа становится генератором супероксидного анион-радикала. NADH-оксидазная активность ксантиноксидоредуктазы достигает 40% от общей активности фермента даже в присутствии ксантина [170]. В отличие от ксантиндегидрогеназы, ксантиноксидаза практически не вступает во взаимодействие с NADH [146] и обратимую конверсию ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу можно было бы рассматривать в качестве адаптивной реакции, если бы акцептором электронов при этом не становился кислород.

Ксантиноксидоредуктаза, будучи цитозольным энзимом, локализована внутри клеток [172]. Активность КОР определяется во всех клетках млекопитающих, позвоночных и беспозвоночных, высших растений, зеленых водорослей, грибов и даже бактерий. Но это не единственный компартмент, где может быть выявлена активность данного фермента. При патофизиологических условиях КОР выделяется из клеток, поступает в кровь (преобладает оксидазная изоформа энзима [173]) и фиксируется на плазматической мембране эндотелиоцитов посредством взаимодействия с гликозаминогликанами [174–177]. Высокая аффинность ксантиноксидоредуктазы к гликозаминогликанам, особенно к гепарину, широко используется при выделении энзима из тканей и, в частности, обуславливает быстрое двух-трех кратное увеличение данного фермента в крови людей после инъекции гепарина [178]. У млекопитающих наиболее высокий уровень содержания ксантиноксидоредуктазы определяется в печени и тощей кишке [179], активность энзима также весьма заметна и в других органах и тканях, например, в эндотелиальной выстилке сосудистого ложа [180]. Последнее предопределяет участие ксантиноксидоредуктазы в формировании эндотелиальной дисфункции.

Показатели фоновой активности ксантиноксидоредуктазы у отдельных людей могут отличаться втрое [181] и многократно быстро возрастать под влиянием гипоксии (без синтеза *de novo*) [182]. Экспрессию КОР способны индуцировать провоспалительные медиаторы: липополисахарид [183], цитокины $\text{IL-1}\beta$, $\text{TNF-}\gamma$, $\text{TNF-}\alpha$ [184]. Кроме того, экспрессия ксантиноксидоредуктазы стимулируется ядерным фактором γ ($\text{PPAR}\gamma$ участвует в формировании метаболического синдрома) [185] и ангиотензином II (уровень ангиотензина II повышен при метаболическом синдроме) в эндотелиальных клетках [186].

В качестве объяснения феномена столь широкой вариабельности показателя активности ксантиноксидоредуктазы в популяции сначала принималось то, что *in situ* определенная часть фермента (от 5% до >95%) может быть лишена таких кофакторов, как молибдоптерин (Mo-Co) и железосерные центры ($\text{Fe}_2\text{-S}_2$) [187–188]. Но вскоре выяснилось, что оперативное регулирование активности энзима обеспечивается специальными биохимическими механизмами. Активность КОР резко увеличивается под влиянием молибденсульфуразы [189], способной включать атом серы остатка L-цистеина C-терминального звена полипептидной цепи энзима в состав молибдоптерина (Mo-Co) [190–191]. Активность молибденсульфуразы, в свою очередь, контролируется внутриклеточными факторами. В частности, для растений показано, что активность данного энзима возрастает при стресс-индуцирующих воздействиях [192]. Инактивация фермента может про-

исходить в результате спонтанной потери атома серы из (Mo-Co)-содержащего центра или под влиянием восстановителей, циан-иона [193].

Возрастание активности ксантиноксидоредуктазы наблюдается и в результате фосфорилирования энзима киназой p38 (стресс-индуцируемая киназа), которая активируется различными стрессорами (гипоксией, воспалением) [194, 195]. О функциональном потенциале КОР можно судить исходя из того, что в некоторых случаях фиксируется возрастание активности энзима на два-три порядка [196]. И следует отметить отдельно, что в условиях воспалительной реакции NADH-оксидазная активность фермента всегда имеет потенциальную возможность реализоваться в полной мере, поскольку она реализуется на FAD-зависимом активном центре (рис. 8.9).

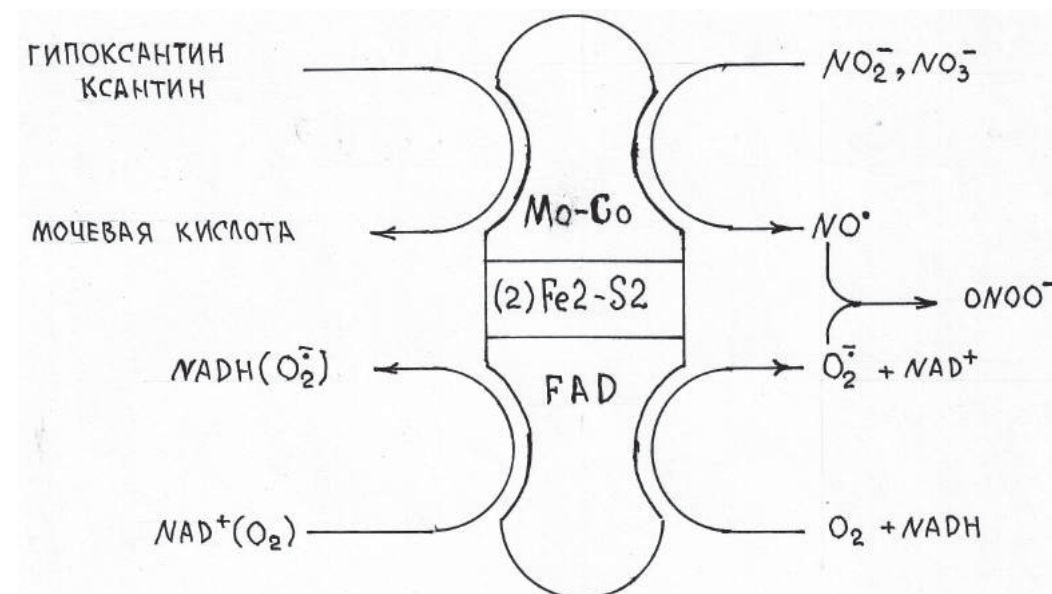


Рис. 8.9. Схема реакций, катализируемых ксантиноксидоредуктазой

Супероксидный анион-радикал, образующийся в ксантиноксидазных реакциях, может легко (с диффузионно контролируемой скоростью) вступать во взаимодействие с оксидом азота (NO•). В качестве продукта этой реакции предстает прооксидант нерадикальной природы – пероксинитрит (ONOO⁻) [197, 198]. Актуальность данного вопроса высока в связи с тем и рассматривается он потому, что ксантиноксидоредуктаза, помимо прочего, – потенциальный источник оксида азота [199]. Экспериментально доказано, что опосредуемое ксантиноксидоредуктазой восстановление нитрит- и нитрат-анионов до оксида азота наблюдается при физиологических уровнях pO₂ и концентрациях NO₂⁻ и NO₃⁻ [200]. Особенно интенсивно нитроредуктазная активность КОР проявляется при воспалении и в условиях гипоксии/ишемии [198, 201]. Ксантиноксидоредуктаза проявляет редуктазную активность как в отношении неорганических нитратов [201] и нитритов [202–204] на ее (Mo-Co)-содержащем сайте, так и в отношении органических нитратов [205] и нитритов [206]. К настоящему време-

ни твердо установлено, что, в отличие от неорганических нитратов и нитритов, восстановление органических нитропроизводных обеспечивается при участии FAD-зависимого домена энзима [158, 205].

Эволюционно закреплённую физиологичность полифункциональности КОР (ранее ксантиноксидоредуктаза рассматривалась только как фермент катаболизма пуринов), в частности, ее способность восстанавливать различные нитропроизводные до оксида азота, по-видимому, следует оценивать исходя из того, что проявления данного вида активности способствуют более адекватному регулированию сосудистого тонуса в условиях гипоксии (продукция оксида азота кислородозависимой NO-синтазой в условиях гипоксии может блокироваться полностью [158]) и более эффективному протеканию воспалительной реакции. Например, оксид азота, продуцируемый фагоцитирующими клетками в зоне воспаления, в процессе реализации его биологических эффектов с неизбежностью конвертируется в различные (органические и неорганические) нитропроизводные, но, в итоге, с более высокой степенью окисленности азота. Ксантиноксидоредуктаза, локализованная на плазматической мембране и в цитозоле эндотелиоцитов, восстанавливая их до NO, обеспечивает сосудистый компонент воспаления, а продуцируя другие прооксиданты — рекрутирование циркулирующих в сосудистом русле макрофагов. Далее, в условиях закисления среды до уровня, блокирующего окислительное фосфорилирование и гликолиз, т. е. при избытке восстановленных форм пиридиновых нуклеотидов, продукты NADH-оксидазной активности фермента более радикально влияя на течение воспалительной реакции, будут способствовать деградаци и элиминации нежизнеспособных клеток в очаге воспаления.

Вполне возможно, что ксантиноксидоредуктазу вообще следует рассматривать как незаменимого партнера (alter ego) NO-синтазы, призванного обеспечивать адекватность NO-медиации не только при воспалении, но и в физиологических условиях. На мысль об этом наводит одна из относительно недавних публикаций, в которой представлены данные о реципрокности отношений показателей активности ксантиноксидоредуктазы и NO-синтазы в миокарде млекопитающих, когда фенотипически низкому уровню продукции NO обязательно соответствует высокая активность КОР [207]. Таким образом, ксантиноксидоредуктаза, осуществляя рециклирование оксида азота, производимого в минимальном количестве, по-видимому, способствует оптимальному функционированию биологической системы. Кстати, NO-зависимое подавление экспрессии ксантиноксидоредуктазы в миокарде, а стало быть и снижение ее активности, на фоне систематического применения коронарорасширяющих органических нитропроизводных удовлетворительно объясняет феномен «привыкания» к таким препаратам.

Неконтролируемая продукция прооксидантов (O_2^- , H_2O_2 , NO, ONOO⁻) ксантиноксидоредуктазой в зоне воспаления потенциально очень опасна для биологических тканей. Супероксидный анион-радикал, как один из основных побочных продуктов ксантиноксидазных реакций, подвергается спонтанной либо ферментативной дисмутации до пероксида водорода (катализируется супероксиддисмутазой — СОД). Важной особенностью энзиматического диспропорционирования O_2^- является то, что хоть оно и протекает с высокой скоростью ($K = 3 \cdot 10^9 M^{-1} s^{-1}$), но все же осуществляется в 3–4 раза медленнее, чем происходит спонтанное взаимодействие супероксидного анион-радикала

с оксидом азота ($K = 1 \cdot 10^{10} M^{-1} s^{-1}$). Поэтому весьма вероятно, что образование пероксинитрита может эффективно осуществляться даже в присутствии физиологических концентраций СОД [208]. Тем не менее внутривенное введение препаратов СОД значительно уменьшает ишемическое повреждение кишечника [209], ослабляет постреперфузионную дисфункцию миокарда [210], блокирует хемотаксис нейтрофилов и, следовательно, инфильтрацию ткани в постшемический период [211].

Супероксидный анион-радикал в биологических средах может существовать либо в депротонированной, либо в протонированной формах (O_2^-/HO_2^-), что зависит от значений показателя pH и влияет на его способность преодолевать биологические мембраны. В отношении других субстанций, в зависимости от их химической природы, супероксидный радикал способен выполнять роль как окислителя ($E_0 O_2^-/H_2O_2 = +0,89 V$), так и одноэлектронного восстановителя ($E_0 O_2/O_2^- = -0,33 V$) [212]. Восстановительные свойства O_2^- в зонах гипоксии реализуются в восстановительном высвобождении ионов переходных металлов, в особенности железа, из их комплексов с биомакромолекулами. Например, в составе ферритина и трансферрина железо представлено только в форме Fe^{3+} , которые в результате восстановления супероксид-радикалами до Fe^{2+} покидают указанные белки. Лабильность ионов металлов переменной валентности, помимо прочего, — pH-зависимый процесс, и в гипоксических очагах, в зонах воспаления, где наблюдается снижение значений pH, осуществляется с особой интенсивностью. В этих условиях трансферрин, например, может полностью освобождаться от ионов железа (критическое значение pH данного процесса 5,4) [213, 214]. При физиологических условиях свободные ионы металлов переменной валентности в биосредах практически не определяются, не наблюдается развитие цепей ПОЛ в биомембранах [213] и появление ионов переходных химических элементов в несвязанном виде представляет собой качественно новое, опасное состояние живой системы. В присутствии восстановленных ионов металлов переменной валентности формируется своеобразный «реактор» редокс-катаболической продукции свободных радикалов и, в частности, чрезвычайно токсичного гидроксильного радикала (рис. 8.10).

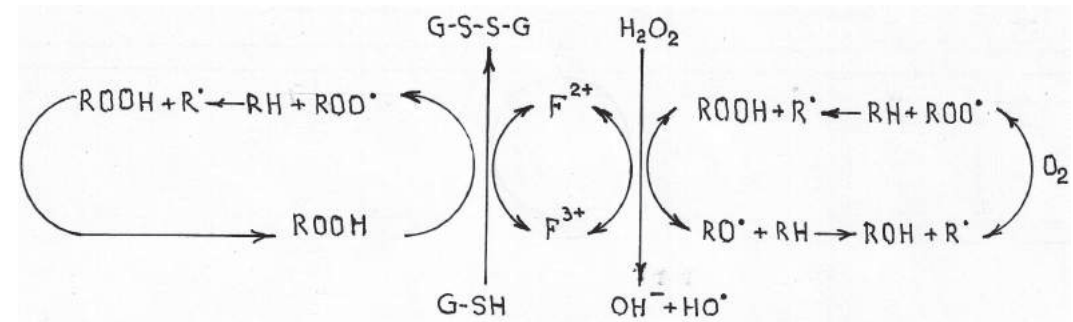


Рис. 8.10. Каталитическая амплификация свободных радикалов и продукция гидроксильного радикала: R — новый радикал G-S-S-G — окисленный глутатион; HO^* — гидроксильный радикал Me^n/Me^{n+1} — редокс-состояние иона металла; G-SH — восстановленный глутатион. В качестве каталитического центра (Me^n/Me^{n+1}) в таком «реакторе» могут быть как ионы железа (Fe^{2+}/Fe^{3+}), так и ионы меди (Cu^+/Cu^{2+}).

Таким образом, кислородная токсичность — следствие «опасного партнерства» ионов железа (металлов переменной валентности) и частично восстановленных форм кислорода [215]. Отсюда проистекает целесообразность и необходимость снижения уровня свободных ионов переходных металлов в зоне воспаления (острых эндотелиитов) с целью предотвращения свободнорадикальной деградации биоструктур. К основным направлениям решения данной задачи следует отнести:

- удаление (десорбция) с плазматической мембраны эндотелиоцитов мембраносвязанной ксантиноксидоредуктазы, как одного из продуцентов прооксидантов;
- блокирование генерирования ксантиноксидоредуктазой супероксид-радикала, восстанавливающего ионы металлов переменной валентности в составе биологических комплексонов и тем самым обеспечивающего их мобилизацию;
- стимуляция диспропорционирования O_2^- посредством применения лечебных форм СОД (наиболее эффективна гепарин-связанная СОД) и препаратов, обладающих СОД-подобной активностью;
- восстановление сорбционной емкости физиологических комплексонов ионов переходных металлов;
- применение препаратов, образующих комплексные соединения с ионами металлов переменной валентности.

Поскольку воспаление интимы сосудов (неспецифический васкулит, эндотелиит), ишемически/реперфузионные повреждения тканей имеют чаще всего локальный характер и ограничиваются бассейном кровоснабжения определенного сосуда, постольку оправдано использование гепарина, по отношению к которому ксантиноксидоредуктаза проявляет высокую степень аффинности [178]. О правомерности такого подхода, обеспечивающего солиubilизацию мембраносвязанного энзима, свидетельствует клиническая практика. В частности, гепаринотерапия оказалась весьма успешной при лечении внезапной глухоты [216], при оказании помощи пациентам с прогрессирующим ишемическим инсультом без признаков геморрагической трансформации [217].

Естественно, что для профилактики повреждений органов и тканей в той части, которая индуцируется КОР-зависимой продукцией прооксидантов (супероксидным анион-радикалом в первую очередь) целесообразно комплексное применение ингибиторов, блокирующих активность как (Mo-Co)-, так и FAD-зависимых центров КОР. При этом следует ожидать ингибирования продукции не только O_2^- , но и H_2O_2 , NO, ONOO-. В качестве ингибитора ксантиноксидоредуктазы, взаимодействующего с (Mo-Co)-центром энзима и вследствие этого уменьшающего продукцию O_2^- и H_2O_2 , в медицинской практике более пятидесяти лет используется аллопуринол. Будучи структурным аналогом гипоксантина, аллопуринол энзиматически трансформируется в оксипуринол (аллоксан), который прочно фиксируясь координатными связями на молибдене, ингибирует дальнейшие фермент-субстратные взаимодействия и, следовательно, тем самым прекращает генерирование прооксидантов (Mo-Co)-зависимым активным центром энзима. Аллопуринол эффективен в качестве профилактического средства при ишемически-реперфузионных повреждениях печени [218] и миокарда [219], сохраняя структурную целостность и функциональную эффективность митохондрий [218, 220]. На модели токсического поражения печени ацетаминофеном продемонстрирована способность аллопуринола предотвращать деэнергизацию гепатоцитов, митохондриальную дисфункцию [221], обра-

зование пероксинитрита [222] и выделение цитохрома c из митохондрий [223]. Однако относительно профилактических эффектов аллопуринола имеются определенные неясности. В частности, экспериментально установлено, что препарат эффективно блокирует способность ксантиноксидоредуктазы метаболизировать гипоксантин в ксантин в дозах 5–10 мг/кг [221], а протекторное действие аллопуринола при ишемии/реперфузии проявляется в дозах на порядок превышающих указанные [213, 224]. По нашему мнению, одним из вариантов объяснения такого положения вещей может то, что при уровне доз 50 мг/кг и более, аллопуринол ингибирует и NADH-оксидазную активность ксантиноксидоредуктазы. Подчеркнем, что это только предположение, пока не имеющее экспериментального подтверждения.

В качестве основного недостатка аллопуринола, исходя из контекста рассматриваемого вопроса, следует признать то, что NADH-активность ксантиноксидазы (способность восстанавливать NO_2^- и NO_3^- до NO) фоне эффективных (рекомендуемых) концентраций препарата не блокируется [169]. Но появилась надежда на то, что сложившееся положение вещей в ближайшие годы изменится в лучшую сторону. В настоящее время в США проходит клинические испытания препарат MnTDEIP5+ [марганец (III)мезо-тетраakis (1,3-диэтилимидазолиум-2-ил)порфирина], относящийся к классу марганец-содежащих препаратов [225]. Mn-содержащие порфирины обладают выраженным защитным эффектом в условиях самых разнообразных моделей оксидативного стресса [226]. Это обусловлено наличием у них способности каталитически дисмутировать супероксидный анион-радикал [227], диспропорционировать пероксид водорода [228], ингибировать свободнорадикальное окисление липидов биомембран [229], детоксицировать пероксинитрит [230]. Mn-порфирины катализируют дисмутацию O_2^- с весьма высокой скоростью ($k > 1 \cdot 10^7 M^{-1}s^{-1}$) [231]. Значительная часть антиоксидантных эффектов Mn-порфиринов в условиях *in vivo* детерминирована их влиянием на флаavin-зависимые ферменты [232], что позволяет им ингибировать NADH-оксидазную активность ксантиноксидоредуктазы, т. е. блокировать КОР-опосредованную продукцию NO· [233], обеспечивая защиту от нитрозативного стресса.

Относительно двух оставшихся пунктов списка мероприятий, направленных на снижение уровня ионов переходных металлов в биосредах можно указать, что коррекцию показателей кислотно-основного состояния следует проводить по стандартной методике (раствор бикарбоната натрия), а в качестве доступного средства предотвращения металлозависимых свободнорадикальных повреждений биоструктур хороший терапевтический эффект продемонстрировал хелатор железа дефероксамин [234]. На фоне дефероксамина уменьшается интенсивность пероксидации липидов биомембран, улучшается вазореактивность, показатели перфузии и энергопродукции в тканях в постишемический период [235–237]. К недостаткам данного препарата следует отнести то, что он не хелатирует ионы меди, которые также могут катализировать реакцию Габера-Вейса [162], а хелатированный десфералом ион железа, по-видимому, не теряет способности восстанавливать O_2 до O_2^- [214]. Тем не менее положительный эффект от назначения дефероксамина можно ожидать хотя бы за счет того, что ускоряется децентрализация ионов из зоны воспалительной реакции. Наиболее эффективно применение десферала в сочетании с плазмаферезом или в сопровождении операции плазмообмена [238].

Практически лишен вышперечисленных недостатков мексидол (эмоксипина сукцинат). Эмоксипина сукцинат имеет широкий спектр фармакологической активности: является антигипоксическим, стресспротективным, ноотропным, противосудорожным и анксиолитическим средством, эффективно ингибирующим свободнорадикальное окисление липидов. Данный лекарственный препарат обладает противовоспалительным действием, улучшает микроциркуляцию и стимулирует репаративные процессы. Столь широкий спектр фармакологической активности мексидола (эмоксипина сукцината) обусловлен способностью препарата стимулировать сукцинатоксидазное окисление (компенсаторный путь синтеза АТФ) [239], фосфорилироваться в биологических системах и оказывать ингибирующее действие на сериновые, металлозависимые протеиназы (исключает необратимую конверсию ксантиндегидрогеназы в ксантинооксидазу) [166] и хелатировать ионы железа, исключая тем самым каталитическую продукцию прооксидантов с участием данного иона металла переменной валентности [240].

Высокий цитотоксический потенциал пероксинитрита, обусловленный его способностью индуцировать окисление и ковалентную модификацию структуры всех типов биомолекул включая ДНК [241–243], белки [244, 245], липиды [246], а также низкомолекулярных органических соединений, послужил серьезным побуждающим стимулом для изучения механизмов детоксикации данного прооксиданта в условиях *in vivo* и поиска его антидотов. Усилия не оказались бесплодными — установлено, что селен-зависимые глутатионпероксидазы (GPx) способны эффективно восстанавливать пероксинитрит и таким образом обеспечивать протекцию структурных и функциональных биомолекул от окислительной модификации [247]. Определен и механизм каталитической реакции детоксикации пероксинитрита.

Впервые одна из глутатионпероксидаз, а именно цитозольная глутатионпероксидаза (сGPx) была идентифицирована как селен-зависимый фермент еще в 1973 году [248, 249]. Семейство Se-содержащих глутатионпероксидаз состоит из четырех представителей фермента, в которое помимо упомянутой цитозольной (или классической), входят фосфолипидгидропероксидная (PHGPx), гастринтестинальная (GIGPx), и плазматическая (pGPx) изоформы фермента. Все перечисленные глутатионпероксидазы эффективно восстанавливают пероксид водорода, алкилгидропероксиды за счет восстановительных эквивалентов глутатиона и представляют собой, за исключением PHGPx, гомотетрамеры, субъединицы которых функционируют независимо друг от друга. Фосфолипидгидропероксидная изоформа глутатионпероксидазы, будучи мономером, обладающим гидрофобной поверхностью, тропна к неполярной части фосфолипидов (локализуется в толще липидного бислоя) и эффективно реагирует с гидроперекисями липидов биомембран [250].

Биосинтез селенопротеинов, глутатионпероксидаз в частности, зависит от доступности селена, который включается в состав синтезируемых белков в виде селеноцистеина. В условиях дефицита селена наличие Se-цистеина в активном центре одних изоформ GPx изменяется в меньшей степени, чем это характерно для других форм фермента. Активность глутатионпероксидаз на фоне селенодефицитного рациона сохраняется в следующем порядке [251]: GIGPx > PHGPx > pGPx = сGPx. То есть при низком уровне Se-содержащих соединений в продуктах питания и воде активность плазматической GPx, равно как и сGPx, будет снижаться в первую очередь.

Изначально было сложно понять физиологическую роль внеклеточной (плазматической) глутатионпероксидазы, поскольку при концентрации восстановленного глутатиона плазмы крови, равной 30 мкМ, фермент может совершить только несколько каталитических циклов [252]. Положение вещей мало изменилось и после того, как было установлено, что рGPx, наравне с восстановленным глутатионом, эффективно использует тиоредоксин и глутаредоксин в качестве источников восстановительных эквивалентов в процессе реализации ферментативной активности [253]. Но при всем при том, следует учитывать, что рGPx в присутствии восстановленного глутатиона блокирует активность цикло- и липоксигеназ [256], поскольку для стимулирования и поддержания ферментативной активности данные оксигеназы требуют наличия определенного уровня гидроперекисей [257]. В обычных условиях цикло- и липоксигеназы переходят в активное состояние и начинают синтезировать провоспалительные простагландины и лейкотриены под влиянием «оксидативного взрыва» стимулированных фагоцитов, амплифицируя иницирующий провоспалительный сигнал. Исходя из этого можно считать, что, при ограниченном ресурсе доступных восстановительных эквивалентов, циркулирующая в крови глутатионпероксидаза (pGPx) может эффективно предотвращать накопление гидроперекисей в плазматической мембране эндотелиоцитов только при появлении единичных стимулированных фагоцитов. Если же активированные фагоциты присутствуют в количестве, превышающем определенный порог, способность рGPx демпфировать накопление гидроперекисей преодолевается и, следовательно, формируются предпосылки реализации полноценной воспалительной реакции [251]. Таким образом, постулируется, что рGPx — физиологический фильтр, отсеивающий слабые провоспалительные сигналы, предупреждающий несанкционированную реализацию провоспалительного потенциала эндотелиальной выстилки сосудов. И сразу же следует обратить внимание на то, что в условиях метаболического синдрома на фоне хронической воспалительной реакции, инициированной урикемией и присутствием липополисахарида, при Se-дефиците (к селен-дефицитным провинциям России относятся Северо-Западный регион, Верхнее Поволжье, Удмуртия и Забайкалье [258–260]) воспалительная реакция со стороны интимы того, либо иного сосудистого образования может реализоваться в полной мере. В качестве ремарки: острый эндотелиит, по видимому, значимая патогенетическая составляющая не только ишемически/реперфузионных повреждений органов и тканей, но и существенный фактор формирования клинических проявлений острых воспалительных заболеваний среднего уха, острой потери слуха, вестибулопатий. Например, в большинстве случаев вестибулярные расстройства проявляются на фоне заболеваний (дислипидемия, мочекаменная болезнь, гипертоническая болезнь, атеросклероз) [261], ассоциированных с микробиологическим дисбалансом в желудочно-кишечном тракте. Надо полагать, что дисбиоз-ассоциированная воспалительная реакция эндотелиальной выстилки полукружных каналов — одна из частых причин возникновения доброкачественного пароксизмального головокружения (каналолитиаза).

Установление механизма ферментативного восстановления пероксинитрита глутатионпероксидазами позволило предположить, а в последующем и подтвердить наличие пероксинитритредуктазной активности у ряда органических соединений селена [247, 251, 262]. И даже неорганические соединения селена (селенит натрия), быстро увеличивая специфическую активность глутатионпе-

роксидаз, снижают выраженность проявлений токсических эффектов пероксинитрита [263]. В наших экспериментах использование комплекса жиро-, водорастворимых антиоксидантов и восстанавливающего их тиола в качестве средства ранней патогенетической терапии острой лучевой болезни только на фоне селенита натрия обеспечивало выраженный терапевтический эффект [264]. Механизм стимулирующего действия селенитов на активность глутатионпероксидаз, предположительно, связан с Se-спиртами и органическими Se-кислотами, обеспечивающими, возможно, замещение атома серы на атом селена в активном центре фермента [265].

В процессе изучения биохимических механизмов детоксикации пероксинитрита установлено, что и другие Se-содержащие белки, например, селенопротеин Р плазмы крови и тиоредоксин редуктаза, также могут участвовать в детоксикации прооксиданта посредством его восстановления [266, 267]. Относительно селенопротеина Р следует иметь в виду и то, что данный белок, обладая гепарин-связывающим сайтом, имеет потенциальную возможность фиксироваться на плазматической мембране эндотелиоцитов в качестве протективного барьера против пероксинитрита [268, 269] и особенно эффективно такой барьер, по видимому, будет формироваться на фоне гепаринотерапии.

Воспалительные заболевания кишечника — неинфекционное воспаление кишечника, неспецифический язвенный колит и болезнь Крона вот уже почти сто лет представляют собой загадку для гастроэнтерологов и иммунологов [270]. Существует две теории патогенеза указанных заболеваний кишечника. Одна из них постулирует в качестве патогенетического фундамента первичную (генетически обусловленную) дисфункцию иммунной системы, манифестирующуюся гипертрофической реакцией на воздействие резидентной микрофлоры. Вторая теория связывает формирование заболеваний с качественно-количественными изменениями состава кишечного микробиома и ассоциированным с этими изменениями нарушением барьерной функции эпителиальной выстилки кишечника.

У больных с воспалительными заболеваниями кишечника наблюдается потеря толерантности к воздействию симбионтной микрофлоры [271]. И эта утрата толерантности формируется на фоне генетически обусловленного дефицита IL-2, IL-10, $G_{\alpha 1}$ [272], ведущего к дисфункции регуляторных Т-лимфоцитов. Однако даже при наличии предрасполагающих генетических дефектов со стороны иммунной системы, воспалительные заболевания кишечника не проявляются в условиях гнотобиоза [273]. То есть микрофлора является облигатным фактором инициирования и поддержания заболевания, но качественно-количественный состав микробиома кишечника при этом не играет особой роли.

Сторонники альтернативного взгляда на патогенез воспалительных заболеваний кишечника ассоциируют данную патологию с нарушением микробиологического баланса, формирующим низкоинтенсивное воспаление и повышенную проницаемость эпителиального барьера, что в итоге провоцирует интенсивную местную воспалительную реакцию не «скомпрометированной» иммунной системы. И хотя молекулярное типирование микробиома при воспалительных заболеваниях кишечника не позволило выделить ни одной группы бактерий, явно ассоциированных с данной патологией [274], считается установленным, что микробиологический дисбаланс при данных заболеваниях не является вторичным [275–277]. Важно отметить, что развитию данной патологии способствует увеличение плотности заселенности кишечника грамотрицатель-

ной микрофлорой, обеспечивающей возрастание содержания липополисахарида в кишечном содержимом [278, 279]. Кроме того, на фоне воспаления всегда определяется уменьшение биоразнообразия микрофлоры кишечника [280]. Особенно значимо, вероятно, снижение численности клостридий (*Clostridium leptum*) — продуцентов бутирата и других короткоцепочечных жирных кислот, основных источников энергии для эпителиоцитов [281, 282]. С данной точки зрения вполне естественно то, что назначение пробиотических композиций грамположительных микроорганизмов (*Bifidobacterium longum*, *B. infantis*, *B. breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii ssp. bulgaricus*, *L. plantarum*, *Streptococcus salivarius ssp. thermophilus*) сопровождалось нормализацией барьерной целостности эпителиальной выстилки кишечника, уменьшением уровня провоспалительных цитокинов и значительным улучшением гистологической картины слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [283].

Таким образом, в реализации патогенетических механизмов воспалительных заболеваний кишечника, по-видимому, принимает участие комплекс микробиологических и генетических факторов. На фоне генетических дефектов, нарушающих про-/противовоспалительную адекватность реакций иммунной системы, микробиологический дисбаланс, усиливающий антигенную нагрузку и нарушающий барьерную функцию слизистой оболочки, обеспечивает реализацию гиперергического воспаления кишечника.

Сохранение микробиологического баланса (всего спектра аутохтонной микрофлоры) важно не только для профилактики воспалительных заболеваний кишечника, но и для предотвращения канцерогенеза. По мнению M. Rescigno, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона резко увеличивают риск возникновения злокачественных новообразований [284].

В эпидемиологическом исследовании, проведенном еще почти четыре десятилетия назад, установлено, что отличия в заболеваемости раком толстой кишки, молочной железы, желудка между группами людей, проживающих в разных регионах (с высокой и низкой заболеваемостью), обусловлены особенностями состава бактериальной флоры кишечника [285]. Можно считать твердо доказанной роль инфекционного агента *Helicobacter pylori* в возникновении MALT-лимфом и рака желудка [286–288]. Установлено, что у безмикробных животных значимо реже, в сравнении с животными-эубионтами, возникают спонтанные опухоли эпителиального происхождения [289–291], развитие которых угнетается *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus* [292, 293].

И хотя ассоциированность aberrантного кишечного микробиома с возникновением злокачественных опухолей не вызывает сомнений, природа связи микробиологического дисбаланса и канцерогенеза пока не установлена [294]. Предполагается, что в условиях микробиологических нарушений определенные виды нерезидентных микроорганизмов реализуют свой проканцерогенный потенциал посредством модулирования состояния иммунной системы и/или продуцирования субстанций контролирующего клеточный цикл. В этой связи, привлекает внимание гипотеза о возможности интеграции генетического материала про- и эукариот. Относительно недавно установлено, что грамотрицательные бактерии обладают биохимическими механизмами T3SS и T4SS (Type III and Type IV Secretion Systems — T3SS, T4SS), обеспечивающими транслокацию протеинов и полипептидов, ДНК (факторов вирулентности) из цитоплазмы микроорганизма в цитозоль эукариотических клеток [295–296]. Компоненты T4SS гомологичны конъюгативной системе трансфера плазмид между бактериаль-

ными клетками [297]. Биохимический аппарат трансфера факторов вирулентности в цитозоль эукариот (наноинъектор), представляет собой эволюционно консервативный мультимакромолекулярный комплекс (включает более двадцати различных белков), которым располагают *Yersinia*, *Pseudomonas*, *Shigella*, *Salmonella*, *Helicobacter pylori* и патогенные штаммы *Escherichia coli* [298–300]. Важным аспектом данной проблемы, по нашему мнению, является то, что механизм T4SS обеспечивает не только экспорт макромолекул в цитозоль других клеток, но и позволяет импортировать белки, генетический материал из них [301]. Такое положение вещей, рано или поздно, может обеспечить поступление онкогенных плазмид (из малигнизированных эукариотических клеток, других бактерий) в цитоплазму микроорганизма и последующий перенос их в эпителициты клеток организма хозяина. Принципиальная возможность такой интеграции генетического материала показана на примере *Agrobacterium tumefaciens* и растений. Бактериальная Ti-плазида (tumor induced plasmid) *A. tumefaciens* T4SS-опосредованным путем попадет в клетки растений и, обладая онкогенными свойствами (бактериальный онкоген [302]), способна встраиваться в геном и вызывать злокачественную трансформацию эукариотической клетки [294], индуцируя развитие опухоли [303]. Правомерность такого видения проблемы канцерогенеза относительно животных и человека экспериментально пока не подтверждена. Тем не менее, уже сейчас принято рассматривать *H. pylori* как канцерогенный фактор [304]. В связи с этим, мы полагаем, что определенная вероятность получения доказательств участия бактериальных онкогенов в возникновении злокачественных опухолей имеется.

Сепсис — одно из самых частых осложнений в клиниках терапевтического и хирургического профилей. В течение только 2001 года в США сепсис диагностирован у 751 000 пациентов [305, 306], в 29% случаев (215 000 больных) закончившийся летальным исходом [306]. Согласно статистическим данным, в США сепсис занимает десятое место как причина наступления смерти при ежегодном увеличении заболеваемости и смертности от сепсиса на 1, 5% [307, 308]. Драматизм положения принято связывать с тем, что антибиотики и ингибиторы (антагонисты) провоспалительных цитокинов, вопреки ожиданиям, оказались недостаточно эффективными средствами терапии сепсиса и не обеспечили снижения смертности среди пациентов с критическими состояниями [309–311]. Но если исходить из того, что средства, способы и эффективность фармакологической коррекции патологических состояний, в конечном итоге, являются отражением глубины нашего понимания сущности заболеваний, то следует признать — общепринятые представления о патогенезе септических состояний не в полной мере соответствуют реальным первичным патофизиологическим и патофизиологическим процессам формирования данных угрожающих жизни состояний. Поэтому вполне резонны призывы к углубленному изучению патофизиологии сепсиса [312–314].

Представления о сепсисе как об опасном биологическом распаде или путрификации известны со времен Гиппократа. Уже тогда предполагалось существование «опасной первопричины» сепсиса в толстом кишечнике, способной вызвать «аутоинтоксикацию». Аристотель и древние римляне рассматривали в качестве этиологического фактора сепсиса неких невидимых живых существ, которые выделяются в виде зловонных испарений — миазмов — из болот [315]. Практически в неизменном виде эта концепция просуществовала до середины XIX столетия (последние двести лет в виде теории «самозарождения»), когда на

смену ей пришла, созданная трудами Л. Пастера и Р. Коха, бактериальная теория заболевания [316]. Концепция сепсиса как системная реакция организма на инфекцию общепринята по сей день [317, 318].

До конца 80-х годов XX столетия сепсис большинством специалистов рассматривался почти как синоним граммотрицательной бактериемии и эндотоксемии [319, 320]. Вместе с тем накапливалось все больше данных, не помещавшихся в узкие рамки такого видения патогенеза септических состояний:

- примерно у 50% пациентов с септическим синдромом посевы крови были стерильны [321];

- из крови больных с септическими состояниями стали преимущественно высеваться грамположительные микроорганизмы, не имеющие в составе клеточной стенки липополисахарида [307, 320];

- клинические испытания моноклональных антител, нейтрализующих липополисахарид граммотрицательных бактерий, при септических состояниях показали их терапевтическую несостоятельность [307];

- клинические проявления сепсиса были эквивалентны при моделировании состояния на экспериментальных животных как при использовании *Escherichia coli* (несущей липополисахарид), так и при введении *Staphylococcus aureus* (не имеющего эндотоксина) [322]. Эти публикации послужили стимулом для проведения работ по дальнейшему изучению молекулярных патогенетических механизмов формирования септических состояний.

В качестве своеобразной краткой инвентаризации результатов экспериментальных работ перечислим находки последних десятилетий, проливающие свет на ранее неизвестные аспекты патогенетических механизмов формирования септических состояний:

- водорастворимые низкомолекулярные соединения, локально выделяющиеся при ишемии, гипоксии и повреждении тканей, обладают мощным стимулирующим воздействием на QS-системы (системы чувства кворума, системы социального поведения микроорганизмов) оппортунистических патогенов, таких как *P. aeruginosa* [323];

- многие субстанции, выделяющиеся в просвет кишечника под влиянием стресс-реализующих факторов (в том числе динорфин), QS-опосредованным путем стимулируют *P. aeruginosa* синтезировать 2-гептил-4-гидроксихинолин-N-оксид, обладающий выраженной способностью подавлять рост симбионтных бактерий [324];

- стресс-индуцированная экспрессия условно-патогенной микрофлорой субстанций, подавляющих вегетирование резидентной микрофлоры сопровождается уменьшением на несколько порядков содержания в кишечнике симбионтных бактерий, включая бифидобактерии и лактобациллы [325];

- в желудочно-кишечном тракте человека локализовано около 100 миллионов нейронов (равно числу нейронов в составе спинного мозга) [326], медиаторы которых способны оказывать мощное влияние на клетки иммунной системы и микробиоты кишечника. В частности, под влиянием норадреналина в 100000 раз (на пять порядков) увеличивается рост граммотрицательных бактерий [327, 328];

- у пациентов с послеоперационным сепсисом уровень катехоламинов в крови значительно выше аналогичного показателя больных без проявлений синдромов сепсиса [329];

- норадреналин, поступающий в просвет кишечника при стрессе, оказывает выраженное индуцирующее влияние на экспрессию факторов вирулентности

оппортунистическими микроорганизмами, превращая безобидных обитателей ЖКТ в угрожающих жизни патогенов [330–332];

– дефицит холинэргической медиации на фоне увеличения тонуса симпатической нервной системы сопровождается соответствующими изменениями уровней нейромедиаторов (ацетилхолина и норадреналина), подавлением секреции антибактериальных пептидов клетками Панета [333–336] и резким увеличением содержания (появлением) высоковирулентных микроорганизмов (*P. aeruginosa*, *S. aureus* и т. п.) при значимом возрастании величины рН, уменьшении уровня (на порядок) короткоцепочечных жирных кислот в просвете кишечника [325];

– условно-патогенные микроорганизмы воспринимая стресс-ассоциированные стимулы (гормоны, нейромедиаторы, цитокины, клеточные интермедиаты, изменение физико-химических параметров среды обитания) посредством QS-систем изменяют фенотип, продуцируя факторы вирулентности, обеспечивающие связывание бактерий с энтероцитами, разрушение барьерной целостности эпителиальной выстилки кишечника и дезорганизацию базисных внутриклеточных процессов в различных тканях макроорганизма [337–347];

– наиболее значимыми факторами вирулентности *P. aeruginosa*, индуцирующими необратимые повреждающие эффекты, выступают галактоза-связывающий лектин PA-1 (*Pseudomonas aeruginosa* agglutinin-1) и экзотоксин А. Лектин PA-1, нарушая функциональное состояние плотных межклеточных контактов эпителиальной выстилки кишечника, способен обеспечить парацеллюлярное проникновение во внутренние среды макроорганизма LPS и других токсичных субстанций [342–344];

– экзотоксин А *P. aeruginosa* – один из наиболее мощных бактериальных токсинов, LD₅₀ которого для мышей составляет 0, 2 мкг *pro dosi* при внутрибрюшинном введении [348];

– экзотоксин А выделяется из бактерий в виде белковой молекулы массой 66 кДа, содержащей три домена: рецепторсвязывающий, транслокационный и каталитический [349], и проникает внутрь эукариотических клеток посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза [350], где претерпевает протеолитическое расщепление под влиянием конвертазы фуринов (сернивая эндопротеаза) с выделением каталитически активного С-концевого фрагмента массой 37 кДа [351]. Данный фрагмент экзотоксина А, носитель токсических свойств, обладает трансферазной активностью и способен АДФ-рибозилировать фактор элонгации-2 рибосом, тем самым блокируя синтез белков в эукариотических клетках [352–357];

– токсические эффекты экзотоксина А *P. aeruginosa* во многом напоминают токсическое действие дифтерийного токсина, также катализирующего перенос АДФ-рибозы из состава NAD⁺ (окисленная форма) на фактор элонгации-2 рибосом эукариот [358, 359];

– важную роль в формировании системной воспалительной реакции играет гепарин-связывающий протеин НВР (heparin-binding protein), секретруемый нейтрофилами после активирования их бактериальными антигенами [360]. Катионная природа НВР позволяет данному цитокину прочно фиксироваться на «отрицательно» заряженных протеогликанах гликокаликса эндотелиоцитов [361] и обеспечивать адгезию, последующую экстравазацию моноцитов [362], сопровождающиеся отслойкой и сокращением эндотелиальных клеток и фибробластов [363]. Гепарин-связывающая активность НВР обуславливает и дисбаланс

в состоянии свертывающей системы крови [364]. Следует заметить, что гепарин отменяет провоспалительные эффекты НВР [360];

– относительно недавно установлено, что активированные бактериальным эндотоксином макрофаги обильно секретируют белок HMGB1 (ранее внутриядерный протеин – High Mobility Group Box-1 protein – рассматривался только как фактор транскрипции [365]), обладающий функцией провоспалительного цитокина, инициирующего вторую фазу воспаления при сепсисе [366, 367]. HMGB1 инициирует лихорадку, анорексию, продукцию провоспалительных цитокинов/медиаторов в легочной ткани и повреждение легких, стимулирует транслокацию микробиоты из просвета кишечника [368]. Уровень HMGB1 в крови больных прямо коррелирует с тяжестью септического процесса [369]. С точки зрения клинициста важно то, что стимуляция *n. vagus* подавляет HMGB1-опосредованные провоспалительные эффекты. Стимуляция блуждающего нерва сопровождается увеличением уровня ацетилхолина, который взаимодействуя с α7,Н-холинорецепторами макрофагов, и далее NF-κB-опосредованным путем снижает уровень HMGB1 в крови и тем самым инициирует экспрессию провоспалительных цитокинов [370]. Эффекты ацетилхолина воспроизводятся также другими агонистами α7,Н-холинорецепторов [371, 372]. Секреция HMGB1 макрофагами подавляется и пируватом [373, 374], но стимулируется прооксидантами (пероксидом водорода) [375];

– оппортунистические микроорганизмы, традиционно считавшиеся внеклеточными инфекционными агентами (*Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*), в условиях стресса могут транслоцироваться в цитозоль эпителиальных клеток, формировать там плотно упакованные структуры в виде коконов и не проявляя цитотоксичности длительно персистировать, оставаясь недосягаемыми для антибиотиков и иммунных механизмов макроорганизма [376–378].

На первый взгляд перечисленные выше феномены воспринимаются как яркие и размашистые мазки кисти художника-импрессиониста на полотне взаимоотношений макроорганизма и оппортунистической микрофлоры, не создающие единого образа. Но если исходить из того посыла, что все это проявления стратегии выживания условно-патогенных микроорганизмов в неблагоприятной обстановке, то открывается совсем иное видение картины. Действительно, отсутствие нутриентов (особенно при парентеральном питании пациентов), изменение физико-химических параметров внутрикишечной среды, появление в кишечнике стресс-ассоциированных медиаторов и интермедиатов могут восприниматься сенсорами QS-систем микроорганизмов (мембранными и внутриклеточными) как сигнал крайнего физиологического неблагополучия макроорганизма – как сигнал его обреченности на скорую гибель. И этот сигнал индуцирует резкое изменение фенотипа оппортунистических микроорганизмов, проявляющееся экспрессией всего арсенала факторов вирулентности. Очевидно, что значимым аспектом патогенеза септических состояний является подавление кишечной моторики, изменившей свой фенотип условно-патогенной микрофлорой [379], что способствует задержке, ускоренному размножению, транслокации микроорганизмов и накоплению, абсорбции бактериальных токсинов [380]. Таким образом, при определенных условиях оппортунистические бактерии становятся реально высокопатогенными микроорганизмами, ускоряющими гибель макроорганизма. Важно обратить внимание на то, что (вероятнее всего) в формировании септических состояний участвует не одна какая-то бактериальная культура, а целый спектр оппортунистических микроорганиз-

мов. Помимо прочего, вероятно, что это один из факторов, определяющих эффективность антибактериальной терапии септических состояний.

Биологическая целесообразность стресс-индуцированной экспрессии высоко-вирулентного фенотипа оппортунистической микрофлорой, на наш взгляд, заключается в том, что микроорганизмы, покидая бедную пищевыми ресурсами экологическую нишу, получают новое «жизненное пространство» и возможность резко увеличить биомассу популяции. В последующем, после гибели макроорганизма, соответственно условиям окружающей среды, микроорганизмы вновь могут адаптивно изменить свой фенотип. И сохранение биологического вида условно-патогенного микроорганизма (посредством персистенции в объектах окружающей среды, в организме хищников и падальщиков) будет определяться величиной его биомассы и степенью диссеминации в тканях умершего макроорганизма.

Естественно, бактериальная агрессия встречает той, либо иной интенсивности противодействие со стороны иммунной системы организма-хозяина, поэтому не всегда удается выделить гемокультуру при септических состояниях. Но и в отсутствии бактериемии, бактериальные токсины, по-видимому, способны обеспечить формирование полномасштабной клинической картины сепсиса. Особую роль в манифестации симптоматики и предопределении исходов сепсиса, очевидно, играют бактериальные токсины, подобные экзотоксину *A. P. aeruginosa*. Подвергая АДФ-рибозилированию фактор элонгации-2 рибосом, экзотоксин *A. P. aeruginosa* необратимо угнетает белок-синтезирующую функцию эукариотических клеток. Естественно, что проявления сепсиса, обусловленные утратой белок-синтезирующей функции клетками различных тканей, рефрактерны к традиционным терапевтическим вмешательствам. И именно это, по-нашему мнению, предопределяет стабильно высокую смертность среди больных с септическими состояниями, несмотря на все усилия медицинских специалистов.

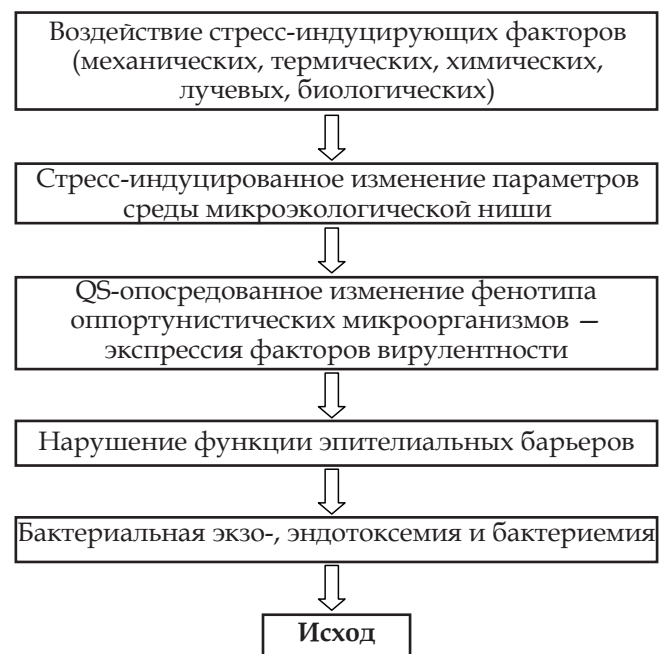


Рис. 8.11. Этапы развития септического состояния

Завершая беглое рассмотрение вопроса о роли микрoэкологических нарушений в генезисе различных патологических состояний, следует признать:

- среди всех нозологических форм внутренних болезней (и не только) едва ли можно встретить такие, патогенез которых прямо либо косвенно не был бы связан с микробиомом кишечника;

- детали взаимоотношений макроорганизма (организма хозяина) и его микробиома только устанавливаются, многое неясно и находится в противоречии друг с другом;

- все более отчетливо вырисовывается вся сложность, многогранность и значимость взаимоотношений макроорганизма с его микробиомом;

- с появлением новых молекулярных методов изучения взаимосвязей внутри микробиома и в системе микробиом–организм хозяина данная область медуко-биологических исследований стала развиваться чрезвычайно бурно.

Потребуется еще какое-то время для накопления, обобщения экспериментальных данных и клинических наблюдений, которые смогут составить фундамент единой теоретической концепции симбиоза организма человека и его микробиома. Мысль И. Гёте, озвученная в «Фаусте»: «Теория, мой друг, суха...» в полной мере относится и к рассматриваемой проблематике, но имеет еще и немалый экономический подтекст. Однако те заманчивые перспективы по диагностике, профилактике и терапии социально значимых заболеваний, ассоциированных с микрoэкологическими нарушениями, безусловно, оправдают и затраты труда специалистов, и материальные расходы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cani P. D., Delzenne N. M. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease // *Curr. Pharm. Des.* — 2009. — Vol. 15 (13). — P. 1546–1558.
2. DiBaise J. K., Zhang H., Crowell M. D. et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity // *Mayo Clin. Proc.* — 2008. — Vol. 83 (4). — P. 460–469.
3. Strober W., Fuss I., Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117 (3). — P. 514–521.
4. Pataky Z., Bobbini-Harsch E., Hadenque A. et al. Gut microbiota, responsible for our body weight? // *Rev. Med. Suisse.* — 2009. — Vol. 5 (196). — P. 662–664, 666.
5. Paschos P., Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome // *Hippokratia.* — 2009. — Vol. 13 (1). — P. 9–19.
6. Huycke M. M., Gaskins H. R. Commensal bacteria, redox stress, and colorectal cancer: mechanisms and models // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* — 2004. — Vol. 229 (7). — P. 586–597.
7. Uronis J. M., Jobin C. Microbes and colorectal cancer: is there a relationship? // *Curr. Oncol.* — 2009. — Vol. 16 (4). — P. 22–24.
8. Penders J., Stobbering E. E., van den Brandt P. A., Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders // *Allergy.* — 2007. — Vol. 62 (11). — P. 1223–1236.
9. Kollimäki M., Isolauri E. Role of intestinal flora in the development of allergy // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 3 (1). — P. 15–20.
10. Плужников Н. Н., Ченур С. В., Сосюкин А. Е. и др. Этиловый алкоголь и алкоголизм: некоторые фундаментальные и прикладные проблемы // *Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины.* — СПб., 2006. — С. 158–192.
11. Hensrud D. D., Klein S. Extreme obesity: a new medical crisis in the United States // *Mayo Clin. Proc.* — 2006. — Vol. 81 (10). — P. 5S–10S.

12. Ogden C. L., Yanovski C. Z., Carroll M. D., Flegal K. M. The epidemiology of obesity // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132 (6). – P. 2087–2102.
13. Turnbaugh P. J., Ley R. E., Mahowald M. A. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest // *Nature*. – 2006. – Vol. 444 (7122). – P. 1027–1031.
14. Alberti K. G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366 (9491). – P. 1059–1062.
15. Heilbronn L. K., Campbell L. V. Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity // *Curr. Pharm. Des.* – 2008. – Vol. 14 (12). – P. 1225–1230.
16. Reynolds K., He J. Epidemiology of the metabolic syndrome // *Am. J. Med. Sci.* – 2005. – Vol. 330 (6). – P. 273–279.
17. Grundy S. M. Metabolic syndrome scientific statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25 (11). – P. 2243–2244.
18. Grundy S. M., Cleeman J. I., Daniels S. R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112 (17). – P. 2735–2752.
19. Athyros V. G., Bouloukos V. I., Pehlivanidis A. N. et al. The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: the MetS-Greece Multicentre Study // *Diabetes Obes. Metab.* – 2005. – Vol. 7 (4). – P. 397–405.
20. Kahn S. E., Hull R. L., Utzschneider K. M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes // *Nature*. – 2006. – Vol. 444 (7121). – P. 840–846.
21. Cerasi E. And what about diabetes? // *Bull. Acad. Nat. Med.* – 2007. – Vol. 191 (4-5). – P. 941–943.
22. Xu J., Gordon J. I. Inaugural article: Honor thy symbionts // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2003. – Vol. 100 (18). – P. 10452–10459.
23. Xu J., Mahowald M/A., Lei R. E. et al. Evolution of symbiotic bacteria in the distal human intestine // *PLoS Biol.* – 2007. – Vol. 5 (7). – P. 1574–1558.
24. Backhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2004. – Vol. 101 (44). – P. 15718–15723.
25. Denechaud P. D., Dentin R., Girard J., Postic C. Role of ChREBP in hepatic steatosis and insulin resistance // *FEBS Lett.* – 2008. – Vol. 582 (1). – P. 68–73.
26. Bedogni G., Miglioli L., Masutti F. et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysios nutrition and liver study // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 42 (1). – P. 44–52.
27. Ley R. E., Backhed F., Turnbaugh P. et al. Obesity alters gut microbial ecology // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2005. – Vol. 102 (31). – P. 11070–11075.
28. Ley R. E., Turnbaugh P. J., Klein S., Gordon J. I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity // *Nature*. – 2006. – Vol. 444 (7122). – P. 1022–1023.
29. Zhang Y., Proenca R., Maffei M. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue // *Nature*. – 1994. – Vol. 372 (6505). – P. 425–432.
30. Brennan A. M., Mantzoros C. S. Drug insight: the role of leptin in human physiology and pathophysiology – emerging clinical applications // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 2 (6). – P. 318–327.
31. Semple R. K., Chatterjee V. K., O'Rahilly S. PPAR γ and human metabolic disease // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116 (3). – P. 581–589.
32. Foufelle F., Ferre P. Role of adenosine monophosphate-activated protein kinase in the control of energy homeostasis // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. – 2005. – Vol. 8 (4). – P. 355–360.
33. Hardie D. G. AMPK: a key regulator of energy balance in the single cell and the whole organism // *Int. J. Obes. (London)*. – 2008. – Vol. 32 (S4). – P. S7–S12.
34. Backhed F., Manchester J. K., Semenkovich C. F., Gordon J. I. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2007. – Vol. 104 (3). – P. 979–984.

35. Turnbaugh P. J., Gordon J. I. The core gut microbiome, energy balance and obesity // *J. Physiol.* – 2009. – Vol. 587 (17). – P. 4153–4158.
36. Reaven G. Whay cluster is truly a cluster: insulin resistance and cardiovascular disease // *Clin Chem.* – 2008. – Vol. 54 (5). – P. 785–787.
37. Kahn B. B., Flier J. S. Obesity and insulin resistance // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 106 (4). – P. 473–481.
38. Kashyap S. R., DeFronzo R. A. The insulin resistance syndrome: physiological considerations // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2007. – Vol. 4 (1). – P. 13–19.
39. Sowers J. R., Frohlich E. D. Insulin and insulin resistance: impact on blood pressure and cardiovascular disease // *Med. Clin. North Am.* – 2004. – Vol. 88 (1). – P. 63–82.
40. Sarafidis P. A., Bakris G. L. Review: Insulin and endothelin: an interplay contributing to hypertension development? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92 (2). – P. 379–385.
41. Anderson E. A., Hoffman R. P., Balon T. W. et al. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans // *J. Clin. Invest.* – 1991. – Vol. 87 (6). – P. 2246–2252.
42. Strazzullo P., Barbato A., Galletti F. et al. Abnormalities of renal sodium handling in the metabolic syndrome. Results of the Olivetti Heart Study // *J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 24 (8). – P. 1633–1639.
43. Katagiri H., Yamada T., Oka Y. Adiposity and cardiovascular disorders: disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals // *Circ. Res.* – 2007. – Vol. 101 (1). – P. 27–33.
44. Zou A. P., Cowley A. W. Role of nitric oxide in the control of renal function and salt sensitivity // *Curr. Hypertens. Rep.* – 1999. – Vol. 1 (2). – P. 178–186.
45. Vallance P., Leone A., Calver A. et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure // *Lancet*. – 1992. – Vol. 339 (8793). – P. 572–575.
46. Stuhlinger M. C., Abbasi F., Chu J. W. et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor // *JAMA*. – 2002. – Vol. 287 (11). – P. 1420–1426.
47. Mittermayer F., Mayer B. X., Meyer A. et al. Circulating concentrations of asymmetrical dimethyl-L-arginine are increased in women with previous gestational diabetes // *Diabetologia*. – 2002. – Vol. 45 (10). – P. 1372–1378.
48. Achan V., Broadhed M., Malaki M. et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase // *Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23 (8). – P. 1455–1459.
49. Lin K.Y., Ito A., Asagami T. et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106 (8). – P. 987–992.
50. Mukherjee R., Strasser J., Jow L. et al. RXR agonists activate PPAR α -inducible genes, lower triglycerides, and raise HDL levels *in vivo* // *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1998. – Vol. 18 (2). – P. 272–276.
51. Glass C. K. Gouing nuclear in metabolic and cardiovascular disease // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116 (3). – P. 556–560.
52. Feldman P. L., Lambert M. H., Henke B. R. PPAR modulators and PPAR pan agonists for metabolic diseases: the next generation of drugs targeting peroxisome proliferator-activated receptor? // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 8 (9). – P. 728–749.
53. Hong C., Tontonoz P. Coordination of inflammation and metabolism by PPAR and LXR nuclear receptor // *Curr. Opin. Genet. Dev.* – 2008. – Vol. 18 (5). – P. 461–467.
54. Bloomgarden Z. T. Insulin resistance, dislipidemia, and cardiovascular disease // *Diabetes Care*. 2007. – Vol. 30 (8). – P. 2164–2170.
55. Isseman I., Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators // *Nature*. – 1990. – Vol. 347 (6924). – P. 645–650.

56. Kliewer S. A., Forman B. M., Blumberg B. et al. Differential expression and activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1994. – Vol. 91 (15). – P. 7355–7359.
57. Tontonoz P., Hu E., Graves R. A. et al. mPPAR gamma 2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer // *Genes Dev.* – 1994. – Vol. 8 (10). – P. 1224–1234.
58. Glatzel H. Effects of prolonged fat-rich and fat-poor diets on lipid metabolism, carbohydrate tolerance, basal metabolism and intestinal flora // *Nutr. Dieta Eur. Rev. Nutr. Diet.* – 1963. – Vol. 13: 192–212.
59. Mai V. Dietary modification of the intestinal microbiota // *Nutr. Rev.* – 2004. – Vol. 62 (6). – P. 235–242.
60. Kwong E., Fiala G., Barnes R. H. et al. Choline biosynthesis in germfree rats // *J. Nutr.* – 1968. – Vol. 96 (1). – P. 10–14.
61. Dumas M.-E., Barton R. H., Toye A. et al. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2006. – Vol. 103 (33). – P. 12511–12516.
62. Jiang X.-C., Li Z., Liu R. et al. Phospholipid transfer protein deficiency impairs apolipoprotein-B secretion from hepatocytes by stimulating a proteolytic pathway through a relative deficiency of vitamin E and an increase in intracellular oxidants // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280 (18). – P. 18336–18340.
63. Lin J. K., Ho Y. S. Hepatotoxicity and hepatocarcinogenicity in rats fed squid with or without exogenous nitrite // *Food Chem. Toxicol.* – 1992. – Vol. 30 (8). – P. 695–702.
64. Sheard N. F., Tayek J. A., Bistrain B. R. et al. Plasma choline concentration in humans fed parenterally // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1986. – Vol. 43 (2). – P. 219–224.
65. Pickup J. C. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27 (3). – P. 813–823.
66. Portincasa G. C. Ph.-D.-P. Present and future therapeutic strategies in non-alcoholic fatty liver disease // *Exp. Opin. Ther. Targets.* – 2007. – Vol. 11 (9). – P. 1231–1249.
67. Montecucco F., Steffens S., Mach F. Insulin resistance: a proinflammatory state mediated by lipid-induced signaling dysfunction and involved in atherosclerotic plaque instability // *Mediat. Inflamm.* – 2008. – ID 767623. – 10 p.
68. Hotamisligil G. S. Inflammatory pathways and insulin action // *Intern. J. Obesity.* – 2003. – Vol. 27 (3). – P. S53–S55.
69. Perrier S., Darakhshan F., Hajduch E. IL-1 receptor antagonists in metabolic diseases: Dr Jekyll or Mr Hyde? // *FEBS Letters.* – 2006. – Vol. 580 (27). – P. 6289–6294.
70. Larsen C. M., Faulenbach M., Vaag A. et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus // *New. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356 (15). – P. 1517–1526.
71. Kim J.-A., Yeh D. C., Ver M. et al. Phosphorylation of Ser²⁴ in the pleckstrin homology domain of insulin receptor substrate-1 by Mouse Pelle-like kinase/interleukin-1 receptor-associated kinase: cross-talk between inflammatory signaling and insulin signaling that may contribute to insulin resistance // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280 (24). – P. 23173–23183.
72. He J., Usui I., Ishizuka K. et al. Interleukin-1 α inhibits insulin signaling with phosphorylating insulin receptor substrate-1 on serine residues in 3T3-L1 adipocytes // *Mol. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 20 (1). – P. 114–124.
73. Hotamisligil G. S., Shargill N. S., Spiegelman B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance // *Science.* – 1993. – Vol. 259 (5091). – P. 87–91.
74. Sell H., Eckel J. Monocyte chemotactic protein-1 and its role in insulin resistance // *Curr. Opin. Lipidology.* – 2007. – Vol. 18 (3). – P. 258–262.
75. Cani P. D., Amor J., Iglesias M. A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // *Diabetes.* – 2007. – Vol. 56 (7). – P. 1761–1772.
76. Wright S. D., Ramos R. A., Tobias P. S. et al. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein // *Science.* – 1990. – Vol. 249 (4975). – P. 1431–1433.

77. Neal M. D., Leaphart C., Levy R. et al. Enterocyte TLR4 mediates phagocytosis and translocation of bacteria across the intestinal barrier // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176 (5). – P. 3070–3079.
78. Cani P. D., Delzenne N. M. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insight into the gut microbiota // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 9 (6). – P. 737–743.
79. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome // *Clin. Chim. Acta.* – 2005. – Vol. 351 (12). – P. 17–19.
80. Cani P. D., Amor J., Iglesias M. A. et al. The gut-liver-axis: Endotoxemia, inflammation, insulin resistance and NASH // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48 (6). – P. 1032–1034.
81. Black D. D., Tso P., Weidman S., Sabesin S. M. Intestinal lipoproteins in the rat with D-(+)-galactosamine hepatitis // *J. Lipid. Res.* – 1983. – Vol. 24. – P. 977–992.
82. Vreugdenhil A. C., Rousseau C. H., Hartung T. et al. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein mediates LPS detoxification by chylomicrons // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 170 (3). – P. 1399–1405.
83. Tomita M., Ohkubo R., Hayashi M. Lipopolysaccharide transport system across colonic epithelial cells in normal and infective rat // *Drug Metab. Pharmacokinet.* – 2004. – Vol. 19 (1). – P. 33–40.
84. Peng L., Li Zh.-R., Green R. S. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers // *J. Nutr.* – 2009. – Vol. 139 (9). – P. 1619–1625.
85. Griffiths E. A., Duffi L. C., Schanbacher F. L. et al. In vivo effects of bifidobacteria and lactoferrin on gut endotoxin concentration and mucosal immunity in Balb/c mice // *Dig. Dis. Sci.* – 2004. – Vol. 49 (4). – P. 579–589.
86. Wang Z. T., Yao Y. M., Xiao G. X., Sheng Z. Y. Risk factors of development of gut-derived bacterial translocation in thermally injured rats // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10 (11). – P. 1619–1624.
87. Wang Z., Xiao G., Yao Y. et al. The role of bifidobacteria in gut barrier function after thermal injury in rats // *J. Trauma.* – 2006. – Vol. 61 (3). – P. 650–657.
88. Goyert S. M., Ferrero E., Retting W. J. et al. The CD14 monocyte differentiation antigen maps to a region encoding growth factors and receptors // *Science.* – 1988. – Vol. 239 (4839). – P. 497–500.
89. Haziot A., Chen S., Ferrero E. et al. The monocyte differentiation antigen, CD14, is anchored to the cell membrane by phosphatidylinositol linkage // *J. Immunol.* – 1988. – Vol. 141 (2). – P. 547–552.
90. Haziot A., Ferrero E., Lin X. Y. et al. CD14-deficient mice are exquisitely insensitive to the effects of LPS // *Prog. Clin. Biol. Res.* – 1995. – Vol. 392. – P. 349–351.
91. Haziot A., Ferrero E., Kontgen F. et al. Resistance to endotoxin shock and reduced dissemination of gram-negative bacteria in CD14-deficient mice // *Immunity.* – 1996. – Vol. 4 (4). – P. 407–414.
92. Kitchens R. L., Thompson P. A. Modulatory effects of sCD14 and LBP on LPS-host cell interaction // *J. Endotoxin Res.* – 2005. – Vol. 11 (4). – P. 225–229.
93. Pappo I., Becovier H., Berry E. M., Freund H. R. Polymyxin B reduces cecal flora, TNF production and hepatic steatosis during total parenteral nutrition in the rat // *J. Surg. Res.* – 1991. – Vol. 51 (2). – P. 106–112.
94. Membrez M., Blancher F., Jaquet M. et al. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice // *FASEB J.* – 2008. – Vol. 22 (7). – P. 2416–2426.
95. Cani P. D., Bibiloni R., Knauf C. et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* – 2008. – Vol. 57 (6). – P. 1470–1481.
96. Sidhu H., Schmidt M. E., Cornelius J. G. et al. Direct correlation between hyperoxaluria/oxalate stone disease and the absence of the gastrointestinal tract-dwelling bacterium *Oxalobacter formigenes*: Possible prevention by gut recolonization or enzyme replacement // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999. – Vol. 10 (14). – P. 334S–340S.

97. Allison M. J., Dawson K. A., Mayberry W. R., Foss J. G. Oxalobacter formigenes gen. nov., sp. nov: Oxalate-degrading anaerobes that inhabit the gastrointestinal tract // Arch. Microbiol. — 1985. — Vol. 141 (1). — P. 1–7.
98. Troxel S. A., Sidhu H., Kaul P., Low R. K. Intestinal Oxalobacter formigenes colonization in calcium oxalate stone formers and its relation to urinary oxalate // J. Endourol. — 2003. — Vol. 17 (3). — P. 173–176.
99. Шендеров Б. А., Степанчук Ю. Б. Патент РФ 2139346 от 02.03.1999. Штамм бактерий Lactobacillus plantarum, обладающий способностью снижать уровень оксалата и используемый для приготовления препаратов и продуктов питания для профилактики и лечения гиперкальциемии.
100. Воццла В. И. Мочекаменная болезнь. Этиотропное и патогенетическое лечение. urobel.uroweb.ru/.../uroolithiasis_voshula/
101. Наточин Ю. В. Молекулярная физиология почки и проблемы детской нефрологии (нарушения функции почек, хроническая почечная недостаточность) // Нефрология и диализ. — 2000. — Vol. 2 (4). — www.nephro.ru/.../article.php?id...
102. Weaver C. M., Heaney R. P., Martin B. R., Fitzsimmons M. L. Human calcium absorption from whole wheat products // J. Nutr. — 1991. — Vol. 121 (11). — P. 1769–1775.
103. Thacher T. D., Aliu O., Griffin I. J. et al. Meals and dephytinization affect calcium and zinc absorption in Nigerian children with rickets // J. Nutr. — 2009. — Vol. 139 (5). — P. 926–932.
104. Palacios M. C., Haros M., Rosell C. M., Sanz Y. Selection of phytate-degrading human bifidobacteria and application in whole wheat dough fermentation // Food Microbiol. — 2008. — Vol. 25 (1). — P. 169–176.
105. Zuo R., Chang J., Yin Q. et al. Phytase gene expression in Lactobacillus and analysis of its biochemical characteristics // Microbiol. Res. — 2010. — Vol. 165 (4). — P. 329–335.
106. Bohn L., Meyer A. S., Rasmussen S. K. Phytate: impact on environment and human nutrition. A challenge for molecular breeding // J. Zhejiang Univ. Sci. B. — 2008. — Vol. 9 (3). — P. 165–191.
107. Johansson G., Backman U., Danielson B. et al. Biochemical and clinical effects of the prophylactic treatment of renal calcium stones with magnesium hydroxide // J. Urol. — 1980. — Vol. 124 (6). — P. 770–774.
108. Curhan G. C., Willett W. C., Rimm E. B., Stampfer M. J. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 328 (12). — P. 833–838.
109. Curhan G. C., Willett W. C., Speizer F. E. et al. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk kidney stones in women // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 126 (7). — P. 497–504/
110. Nath R., Thind S. K., Murthy M. S. et al. Role of pyridoxine in oxalate metabolism // Ann. N.-Y. Acad. Sci. — 1990. — Vol. 585. — P. 274–284. Doi: 10.1111/j.1749–6632.1990.tb28060.x
111. Sharma S., Sidhu H., Narula R. et al. Comparative studies on the effect of vitamin A, B1 and B6 deficiency on oxalate metabolism in male rats // Annu. Nutr. Metab. — 1990. — Vol. 34 (2). — P. 104–111.
112. Kumar R., Mukherjee M., Bhandari M. et al. Role of Oxalobacter formigenes in calcium oxalate stone disease: A study from north India // Eur. Urology. — 2002. — Vol. 41 (3). — P. 227–348.
113. Prasongwatana V., Bovornpadungkitti S., Chotikawanich E. et al. Chemical components of urinary stones according to age, and sex of adult patients // J. Med. Assoc. Thai. — 2008. — Vol. 91 (10). — P. 1589–1594.
114. Chandhoke P. S. Evaluation of the recurrent stone former // Urol. Clin. North. Am. — 2007. — Vol. 34 (3). — P. 315–322.
115. Ngo T. C., Assimos D. G. Uric acid nephrolithiasis: recent progress and future directions // Rev. Urol. 2007. — Vol. 9 (1). — P. 17–27.

116. Shi Y., Evans J. E., Rock K. L. Molecular identification of a danger signal that alters the immune system to dying cells // Nature. — 2003. — Vol. 425 (6957). — P. 516–521.
117. Oda M., Satta Y., Takenaka O., Takahata N. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications // Mol. Biol. Evol. — 2002. — Vol. 19 (5). — P. 640–653.
118. Moe O. W. Uric acid nephrolithiasis: proton titration of an essential molecule? // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 1996. — Vol. 15 (4). — P. 366–377.
119. Waring W. S., Webb D. J., Maxwell S. R. Systemic uric acid administration increases serum antioxidant capacity in healthy volunteers // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 2001. — Vol. 38 (3). — P. 365–371.
120. Inouye E., Park K. S., Asaka A. Blood uric acid level and IQ: a study in twin families // Acta Genet. Med. Gemellol. (Roma). — 1984. — Vol. 33 (2). — P. 237–242.
121. Church W. H., Ward V. L. Uric acid is reduced in the substantia nigra in Parkinson's disease: effect on dopamine oxidation // Brain Res. Bull. — 1994. — Vol. 33 (4). — P. 419–425.
122. Drulovic J., Dujmovic I., Stojavljevic N. et al. Uric acid levels in sera from patients with multiple sclerosis // J. Neurol. — 2001. — Vol. 248 (2). — P. 121–126.
123. Martinon F., Petrilli V., Mayor A. et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome // Nature. — 2006. — Vol. 440 (7081). — P. 237–241.
124. Johnson R. J., Segal M. S., Srinivas T. et al. Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link? // J. Am. Soc. Nephrol. — 2005. — Vol. 16 (7). — P. 1909–1919.
125. Culter R. G. Urate and ascorbate: their possible roles as antioxidants in determining longevity of mammalian species // Arch. Gerontol. Geriatr. — 1984. — Vol. 3 (4). — P. 321–348.
126. Lopez-Torres M., Perez-Campo R., Rojas C. et al. Maximum life span in vertebrates: relationship with liver antioxidant enzymes, glutathione system, ascorbate, urate, sensitivity to peroxidation, true malondialdehyde, *in vivo* H₂O₂, and basal and maximum aerobic capacity // Mech. Ageing Dev. — 1993. — Vol. 70 (3). — P. 177–199.
127. Benzie I. F. Evolution of antioxidant defense mechanisms // Eur. J. Nutr. — 2000. — Vol. 39 (2). — P. 53–61.
128. Ooki S., Yamada K., Asaka A. Relationship between blood uric acid level and personality traits // Acta Genet. Med. Gemellol. (Roma). — 1990. — Vol. 39 (1). — P. 117–122.
129. Strasak A., Ruttman E., Brant L. et al. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study 83683 Austrian men // Clin. Chem. — 2008. — Vol. 54 (2). — P. 273–284.
130. Strasak A. M., Kelleher C. C., Brant L. J. et al. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28613 elderly women: a prospective 21-year follow-up study // Int. J. Cardiol. — 2008. — Vol. 125 (2). — P. 232–239.
131. Menon M., Resnick M. I. Urinary lithiasis: etiology, diagnosis, and medical management // Walsh P. C., Retik A. B., Vanghan E. D., Wein A. J. (Eds.) Campbell's Urology. — 8th ed. — Philadelphia: Saunders, 2002. — P. 3229–3305.
132. Finlayson B., Smith A. Stability of first dissociable proton of uric acid // J. Chem. Eng. Data. 1974. — Vol. 19. — P. 94–97.
133. Daudon M., Traxer O., Conort P. et al. Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones // J. Am. Soc. Nephrol. — 2006. — Vol. 17 (7). — P. 2026–2033.
134. Pak C. Y., Sakhaee K., Peterson R. D. et al. Biochemical profile of idiopathic uric acid nephrolithiasis // Kidney Int. — 2001. — Vol. 60 (2). — P. 757–761.
135. Maalouf N. M., Sakhaee K., Parks J. H. et al. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis // Kidney Int. — 2004. — Vol. 65 (4). — P. 1422–1425.
136. Abate N., Chandalia M., Cabo-Chan A. V. Jr. et al. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestations of insulin resistance // Kidney Int. — 2004. — Vol. 65 (2). — P. 368–392.
137. Sakhaee K., Adams-Huet B., Moe O. W., Pak C. Y. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis // Kidney Int. — 2002. — Vol. 62 (3). — P. 971–979.

138. Ogawa J., Soong C.-L., Kishino S. et al. Screening and industrial application of unique microbial reactions involved in nucleic acid and lipid metabolism. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* — 2006. — Vol. 70 (3). — P. 574–582.
139. Ogawa J. Analysis of microbial purine metabolism and its application for hyperuricemia prevention. www.nisr.or.jp/english/HP/report/2006/NISR06
140. Grases F., Rimas M., Villacampa A. I., Costa-Bauza A. Uric acid urolithiasis and crystallization inhibitors // *Urol. Int.* — 1999. — Vol. 62 (4). — P. 201–204.
141. Ombra M. N., Casula S., Biino G. et al. Urinary glycosaminoglycans as risk factors for uric acid nephrolithiasis: case control study in a Sardinian genetic isolate // *Urology.* — 2003. — Vol. 62 (3). — P. 416–420.
142. Hille R., Nishino T. Flavoprotein structure and mechanism. 4. Xanthine oxidase and xanthine dehydrogenase // *FASEB J.* — 1995. — Vol. 9 (11). — P. 995–1003.
143. Scharfenger F. Über das Verhalten der Kuhmilch gegen Methylenblau und seine Verwendung zur Unterscheidung von ungekochter und gekochter // *Milch. Untersuch. Nahrungsmittel.* — 1902. — Vol. 5. — P. 1113–1121.
144. Kisker C., Schindelin H., Rees D. C. Molybdenum-cofactor-containing enzymes: structure and mechanism // *Annu. Rev. Biochem.* — 1997. — Vol. 66 (1). — P. 233–267.
145. Stripe F., Della Corte E. The regulation of rat liver xanthine oxidase — conversion *in vitro* of the enzyme activity from dehydrogenase (type D) to oxidase (type O) // *J. Biol. Chem.* — 1969. — Vol. 244 (14). — P. 3855–3863.
146. Waud W. R., Rajagopalan K. V. Purification and properties of the NAD⁺-dependent (Type D) and O₂-dependent (Type O) forms of rat liver xanthine dehydrogenase // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1976. — Vol. 172 (2). — P. 354–364.
147. Della Corte E., Gozzetti G., Novello F., Stripe F. Properties of the xanthine oxidase from human liver // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1969. — Vol. 191 (1). — P. 164–166.
148. Pertosillo G., Ruggiero F. M., Paradies G. Role of reactive oxygen species and cardiolipin in the release of cytochrome c from mitochondria // *FASEB J.* — 2003. — Vol. 17 (15). — P. 2202–2208.
149. Xu P., Huecksteadt T., Hoidal J. R. Molecular cloning and characterization of the human xanthine dehydrogenase gene (XDH) // *Genomics.* — 1996. — Vol. 34 (2). — P. 173–180.
150. Ichida K., Amaya Y., Noda K. et al. Cloning of the cDNA encoding human xanthine dehydrogenase (oxidase). — P. structural analysis of the protein and chromosomal location of the gene // *Gene.* — 1993. — Vol. 133 (2). — P. 279–284.
151. Xu P., Zhu X. L., Huecksteadt T. et al. Assignment of human xanthine dehydrogenase gene to chromosome 2p22 // *Genomics.* — 1994. — Vol. 23 (1). — P. 289–291.
152. Xu P., Huecksteadt T., Harrison R., Hoidal J. R. Molecular cloning, tissue expression of human xanthine dehydrogenase // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1994. — Vol. 199 (2). — P. 998–1004.
153. Xu P., Huecksteadt T., Harrison R., Hoidal J. R. Molecular cloning, tissue expression of human xanthine dehydrogenase // *Biochem. Biophys. Res Commun.* — 1995. — Vol. 215: 429–429.
154. Vorbach C., Scriven A., Capecchi M. R. The housekeeping gene xanthine oxidoreductase is necessary for milk fat droplet enveloping and secretion: gene sharing in the lactating mammary gland // *Genes Dev.* — 2002. — Vol. 16 (24). — P. 3223–3235.
155. Krenitsky T. A., Spector T., Hall W. W. Xanthine oxidase from human liver: purification and characterization // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1986. — Vol. 247 (1). — P. 108–119.
156. Garattini E., Fratelli M., Terao M. Mammalian aldehyde oxidases: genetics, evolution and biochemistry // *Cell Mol. Life Sci.* — 2008. — Vol. 65 (7–8). — P. 1019–1048.
157. Enroth C., Eger B. T., Okamoto K. et al. Crystal structures of bovine milk xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase: structure-based mechanism of conversion // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* — 2000. — Vol. 97 (20). — P. 10723–10728.
158. Boueiz A., Damarla M., Hassoun P. M. Xanthine oxidoreductase in respiratory and cardiovascular disorders // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* — 2008. — Vol. 294 (5). — P. L830–L840.

159. Nishino T., Nishino T. The conversion from the dehydrogenase type to the oxidase type of rat liver xanthine dehydrogenase by modification of cysteine residues with fluorodinitrobenzene // *J. Biol. Chem.* — 1997. — Vol. 272 (47). — P. 29859–29864.
160. Pacher P., Nivorozhkin A., Szabo C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol // *Pharmacol. Rev.* — 2006. — Vol. 58 (1). — P. 87–114.
161. Della Corte E., Stripe F. The regulation of rat liver xanthine oxidase: involvement of thiol groups in the conversion of the enzyme activity from dehydrogenase (type D) into oxidase (type O) and purification of the enzyme // *Biochem. J.* — 1972. — Vol. 126: 739–745.
162. Waud W. R., Rajagopalan K. V. The mechanism of conversion of rat liver xanthine dehydrogenase from an NAD⁺-dependent form (Type D) to an O₂-dependent form (Type O) // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1976. — Vol. 172. — P.365–379.
163. Warner D. S., Sheng H., Batinic-Haberle I. Oxidants, antioxidants and ischemic brain // *J. Experimental Biol.* — 2004. — Vol. 207 (18). — P. 3221–3231.
164. Radi R., Bush K. M., Cosgrove T. P., Freeman B. A. Reaction of xanthine oxidase-derived oxidants with lipid and protein of human plasma // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1991. — Vol. 286 (1). — P. 117–125.
165. Battelli M. G., Abbondanza A., Stirpe F. Effects of hypoxia and ethanol on xanthine oxidase of isolated rat hepatocytes: conversion from D to O form and leakage from cells // *Chem.-Biol. Interact.* — 1992. — Vol. 83 (1). — P. 73–84.
166. Золотов Н. Н., Смирнов Л. Д., Кузьмина В. И. и др. Производные 3-оксипиридина как ингибиторы протеолитических ферментов // *Хим.-фарм. журн.* — 1989. — Vol. 23 (2). — P. 133–135.
167. Saito T., Nishino T. Differences in redox and kinetic properties between NAD-dependent and O₂-dependent types of rat liver xanthine dehydrogenase // *J. Biol. Chem.* — 1989. — Vol. 264 (17). — P. 10015–10022.
168. Saito T., Nishino T., Massey V. Differences in environment of FAD between NAD-dependent and O₂-dependent types of rat liver xanthine dehydrogenase shown by active site probe study // *J. Biol. Chem.* — 1989. — Vol. 264 (27). — P. 15930–15935.
169. Sanders S., Eisenhal R. S., Harrison R. NADH oxidase activity of human xanthine oxidoreductase — generation of superoxide anion // *Eur. J. Biochem.* — 1997. — Vol. 245 (3). — P. 541–548.
170. Harris C. M., Massey V. The reaction of reduced xanthine dehydrogenase with molecular oxygen — reaction kinetics and measurement of superoxide radical // *J. Biol. Chem.* — 1997. — Vol. 272 (13). — P. 8370–8379.
171. Zhang Z., Blake D. R., Stevens C. R. et al. A reappraisal of xanthine dehydrogenase and oxidase in hypoxic reperfusion injury: the role of NADH as an electron donor // *Free Radic. Res.* — 1988. — Vol. 28 (2). — P. 151–164.
172. Frederiks W. M., Vreeling-Sindelarova H. Ultrastructural localization of xanthine oxidoreductase activity in isolated rat liver cells // *Acta Histochem.* — 2002. — Vol. 104 (1). — P. 29–37.
173. Spiekermann S., Landmesser U., Dikalov S. et al. Electron spin resonance characterization of vascular xanthine and NAD (P)H oxidase activity in patients with coronary artery disease: relation to endothelium-dependent vasodilation // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107 (10). — P. 1383–1389.
174. Rouquette M., Page S., Bryant R. et al. Xanthine oxidoreductase is asymmetrically localized on the outer surface of human endothelial and epithelial cells in culture // *FEBS Lett.* — 1988. — Vol. 426 (3). — P. 397–401.
175. Radi R., Rubbo H., Bush K., Freeman B. A. Xanthine oxidase binding to glycosaminoglycans: kinetics and superoxide dismutase interactions of immobilized xanthine oxidase-heparin complexes // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1997. — Vol. 339 (1). — P. 125–135.
176. Adachi T., Fukushima T., Usami Y., Hirano K. Binding of human xanthine oxidase to sulphated glycosaminoglycans on the endothelial-cell surface // *Biochem. J.* — 1993. — Vol. 289 (2). — P. 523–527.

177. Houston M., Esteve A., Chumley P. et al. Binding of xanthine oxidase to vascular endothelium. Kinetic characterization and oxidative impairment of nitric oxide-dependent signaling // *J. Biol. Chem.* — 1999. — Vol. 274 (8). — P. 4985-4994.
178. Adachi T., Fukushima T., Usami Y., Hirano K. Binding of human xanthine oxidase to sulphated glycosaminoglycans on the endothelial cell surface // *Biochem. J.* — 1993. — Vol. 289 (2). — P. 523-527.
179. Parks D. A., Granger D. N. Xanthine oxidase: biochemistry, distribution, and physiology // *Acta Physiol. Scand.* — 1986. — Vol. 126 (548). — P. 87-99.
180. Jarasch E. D., Bruder G., Heid H. W. Significance of xanthine oxidase in capillary endothelial cells // *Acta Physiol. Scand.* — 1986. — Vol. 126 (548). — P. 39-46.
181. Guercioni R., Szumlanski C., Weinshilboum R. M. Human liver xanthine oxidase: nature and extent of individual variation // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1991. — Vol. 50 (6). — P. 663-672.
182. Linder N., Martelin E., Lapatto R., Raivio K. O. Post-translational inactivation of human xanthine oxidoreductase by oxygen under standard cell culture conditions // *Am. J. Physiol. — Cell. Physiol.* — 2003. — Vol. 285 (1). — P. C48-C55.
183. Brandes R. P., Koddenberg G., Gwinner W. et al. Role of increased production of superoxide anions by NAD (P)H oxidase and xanthine oxidase in prolonged endotoxemia. // *Hypertension.* — 1999. — Vol. 33 (5). — P. 1243-1249.
184. Page S., Powell D., Benboubetra M. et al. Xanthine oxidoreductase in human mammary epithelial cells: activation in response to inflammatory cytokines // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1998. — Vol. 1381 (2). — P. 191-202.
185. Martelin E., Palvoimo J. J., Lapatto R., Raivio K. O. Nuclear factor γ activates the human xanthine oxidoreductase gene promoter // *FEBS Lett.* — 2000. — Vol. 480 (1). — P. 84-88.
186. Landmesser U., Spiekermann S., Preuss C. et al. Angiotensin II induces endothelial xanthine oxidase activation: role for endothelial dysfunction in patients with coronary disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2007. — Vol. 27 (4). — P. 943-948.
187. Abadeh S., Killackey J., Bendouberta M., Harrison R. Purification and partial characterization on xanthine oxidase from human milk // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1992. — Vol. 1117 (1). — P. 25-32.
188. Godberg B. L. J., Sanders S., Harrison R. et al. >95% of xanthine oxidase in human milk is present as the demolybdo form, lacking molybdopterin. *Biochem. Soc. Trans.* 1997. — Vol. 25 (3). — P. 519S.
189. Ichida K., Matsumura T., Sakuma R. et al. Mutation of human molybdenum cofactor sulfurase gene is responsible for classical xanthinuria type II. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001. — Vol. 282 (5). — P. 1194-1200.
190. Mendel R. R., Hansch R. Molybdoenzymes and molybdenum cofactor in plants // *J. Experimental Botany.* — 2002. — Vol. 53 (375). — P. 839-847.
191. Schwarz G., Mendel R. R., Ribbe M. W. Molybdenum cofactors, enzymes and pathways // *Nature.* — 2009. — Vol. 460 (7257). — P. 839-847.
192. Xiong L., Ishitani M., Lee H., Zhu J. K. The Arabidopsis *los5/aba3* locus encodes a molybdenum cofactor sulfurase and modulates cold stress- and osmotic stress-responsive gene expression // *Plant Cell.* — 2001. — Vol. 13 (9). — P. 2063-2083.
193. Wahl R. C., Rajagopalan K. V. Evidence for the inorganic nature of the cyanolyzable sulfur of molybdenum hydroxylases // *J. Biol. Chem.* — 1982. — Vol. 257 (3). — P. 1354-1359.
194. Kayyali U. S., Donaldson C., Huang H. et al. Phosphorylation of xanthine dehydrogenase/oxidase in hypoxia // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276 (17). — P. 14359-14365.
195. Kinugawa S., Huang H., Wang Z. et al. A defect of neuronal nitric oxide synthase increases xanthine oxidase-derived superoxide anion and attenuates the control of myocardial oxygen consumption by nitric oxide derived from endothelial nitric oxide synthase // *Circ. Res.* — 2005. — Vol. 96 (3). — P. 355-362.
196. Weinbroum A., Nielsen V. G., Tan S. et al. Liver ischemia-reperfusion increases pulmonary permeability in rat: role of circulating xanthine oxidase // *Am. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 268 (6 Pt1). — P. G988-G996.

197. Godberg B. L. J., Doel J. J., Durgan J. et al. A new route to peroxynitrite: a role for xanthine oxidoreductase // *FEBS Lett.* — 2000. — Vol. 475 (2). — P. 93-96.
198. George J., Carr E., Davies J. et al. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid // *Circulation.* — 2006. — Vol. 114 (23). — P. 2508-2516.
199. Millar T. M., Stevens C. R., Benjamin N. Xanthine oxidoreductase catalyses the reduction of nitrate and nitrite to nitric oxide under hypoxic conditions // *FEBS Lett.* — 1998. — Vol. 427 (2). — P. 225-228.
200. Jansson E. A., Huang L., Malkey R. et al. A mammalian functional nitrate reductase that regulates nitrite and nitric oxide homeostasis // *Nat. Chem. Biol.* — 2008. — Vol. 4 (7). — P. 411-417.
201. Li H., Samouilov A., Liu X., Zweier J. L. Characterization of the magnitude and kinetics of xanthine oxidase-catalyzed nitrate reduction: evaluation of its role in nitrite and nitric oxide generation in anoxic tissues // *Biochemistry.* — 2003. — Vol. 42 (4). — P. 1150-1159.
202. Zhang Z., Naughton D., Winyard P. G. Generation of nitric oxide by a nitrite reductase activity of xanthine oxidase: a potential pathway for nitric oxide formation in the absence of nitric oxide synthase activity // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1998. — Vol. 249 (3). — P. 767-772.
203. Godberg B. L. J., Doel J. J., Sapkota G. P. et al. Reduction of nitrite to nitric oxide catalyzed by xanthine oxidoreductase // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275 (11). — P. 7757-7763.
204. Li H., Samouilov A., Liu X., Zweier J. L. Characterization of the magnitude and kinetics of xanthine oxidase-catalyzed nitrite reduction: evaluation of its role in nitric oxide generation in anoxic tissues // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276 (27). — P. 24482-24489.
205. Doel J. J., Godberg B. L. J., Eisenthal R., Harrison R. Reduction of organic nitrates catalyzed by xanthine oxidoreductase under anaerobic conditions // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2001. — Vol. 1527 (1-2). — P. 81-87.
206. Doel J. J., Godberg B. L. J., Goult T. A. et al. Reduction of organic nitrites to nitric oxide catalyzed by xanthine oxidase: possible role in metabolism of nitrovasodilators // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2000. — Vol. 270 (3). — P. 880-885.
207. Casadei B. The emerging role of neuronal nitric oxide synthase in the regulation of myocardial function // *Exp. Physiol.* — 2006. — Vol. 91 (6). — P. 943-955.
208. Koppenol W. H. The basic chemistry of nitrogen monoxide and peroxynitrite // *Free Radic. Biol. Med.* — 1998. — Vol. 25 (4-5). — P. 385-391.
209. Granger D. N., Rutili G., McCord J. Superoxide radicals in feline intestinal ischemia // *Gastroenterology.* — 1981. — Vol. 81 (1). — P. 22-29.
210. Zweier J. L., Fertman J., Wei G. Nitric oxide and peroxynitrite in postischemic myocardium // *Antioxid. Redox Signal.* — 2001. — Vol. 3 (1). — P. 11-22.
211. McCord J. M., Roy R. S. The pathophysiology of superoxide: roles in inflammation and ischemia // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1982. — Vol. 60 (11). — P. 1346-1352.
212. Sawyer D. T. Oxygen complexes and oxygen activation by transition metals / Eds. A. E. Martell, D. T. Sawyer. — N.-Y.-London: Plenum Press, 1988. — P. 131-147.
213. Владимиров Ю. А., Азизова О. А., Деев А. И. и др. Свободные радикалы в живых системах // Биофизика. (Итоги науки и техники ВИНТИ АН СССР). — М.: ВИНТИ, 1991. — Т. 29. — 252 с.
214. Янковский О. Ю. Токсичность кислорода и биологические системы (эволюционные, экологические и медико-биологические аспекты). — СПб.: Игра, 2000. — 294 с.
215. Morris C. J., Earl J. R., Trenam C. W., Blake D. R. Reactive oxygen species and iron — a dangerous partnership in inflammation // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* — 1995. — Vol. 27 (2). — P. 109-122.
216. Портенко Г. М., Портенко Е. Г., Графская Н. А. Гепаринотерапия при внезапной глухоте // Сб. тез. докладов IV междунар. Симп. «Современные проблемы физиологии и патологии слуха». — Суздаль, 2001. — С. 87.

217. Виленский Б. С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. — СПб.: Фолиант, 2002. — 397 с.
218. Jeon B. R., Yeom D. H., Lee S. M. Protective effect of allopurinol on hepatic energy metabolism in ischemic and reperfused rat liver // *Shock*. — 2001. — Vol. 15 (2). — P. 112–117.
219. Godin D. V., Bhimji S. Effects of allopurinol on myocardial ischemic injury induced by coronary artery ligation and reperfusion // *Biochem. Pharmacol.* — 1987. — Vol. 36 (13). — P. 2101–2107.
220. Godin D. V., Bhimji S., McNeill J. H. Effects of allopurinol pretreatment on myocardial ultrastructure and arrhythmias following coronary artery occlusion and reperfusion // *Virchows Arch. B. Cell. Pathol. Inc. Mol. Pathol.* — 1986. — Vol. 52 (4). — P. 327–341.
221. Jaeschke H. Glutathione disulfide formation and oxidant stress during acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice *in vivo*: the protective effect of allopurinol // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1990. — Vol. 255 (3). — P. 935–941.
222. Knight T. R., Kurtz A., Bajt M. L. et al. Vascular and hepatocellular peroxynitrite formation during acetaminophen toxicity: role of mitochondrial oxidant stress // *Toxicol. Sci.* — 2001. — Vol. 62 (2). — P. 212–220.
223. Knight T. R., Jaeschke H. Acetaminophen-induced inhibition of Fas receptor-mediated liver cell apoptosis: mitochondrial dysfunction versus glutathione depletion // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 181 (2). — P. 133–141.
224. Fernandez L., Heredia N., Grande L. et al. Preconditioning protects liver and lung damage in rat liver transplantation: role of xanthine/xanthine oxidase // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 36 (3). — P. 562–572.
225. Day B. J., Kariya C. A novel class of cytochrome P450 reductase redox cyclers: cationic manganoporphyrins // *Toxicol. Sci.* — 2005. — Vol. 85 (1). — P. 713–719.
226. Day B. J. Catalytic antioxidants: a radical approach to new therapeutics. *Drug Discov. Today*. 2004. — Vol. 9 (13). — P. 557–566.
227. Pasternack R. F., Skowronek W. R. Jr. Catalysis of the disproportionation of superoxide by metalloporphyrins // *J. Inorg. Biochem.* — 1979. — Vol. 11 (3). — P. 261–267.
228. Day B. J., Fridovich I., Crapo J. D. Manganic porphyrins possess catalase activity and protect endothelial cells against hydrogen peroxide-mediated injury // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1997. — Vol. 347 (2). — P. 256–262.
229. Day B. J., Batinic-Haberle I., Crapo J. D. Metalloporphyrins are potent inhibitors of lipid peroxidation // *Free Radic. Biol. Med.* — 1999. — Vol. 26 (5–6). — P. 730–736.
230. Szabo C., Day B. J., Salzman A. L. Evaluation of the relative contribution of nitric oxide and peroxynitrite to the suppression of mitochondrial respiration in immunostimulated macrophages using a manganese mesoporphyrin superoxide dismutase mimetic and peroxynitrite scavenger // *FEBS Lett.* — 1996. — Vol. 381 (1–2). — P. 82–86.
231. Batinic-Haberle I., Benov L., Spasojevic I., Fridovich I. The ortho effect makes manganese (III)meso-tetrakis (N-methylpyridinium-2-yl) porphyrin a powerful and potentially useful superoxide dismutase mimic // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 273 (38). — P. 24521–24528.
232. Kachadourian R., Johnson C. A., Min E. et al. Flavin-dependent antioxidant properties of a new series of meso-N, N'-dialkyl-imidazolium substituted manganese (III) porphyrins // *Biochem. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 67 (1). — P. 77–85.
233. Pfeiffer S., Schrammel A., Koesling D. et al. Molecular action of a Mn (III)porphyrin superoxide dismutase mimetic and peroxynitrite scavenger: Reaction with nitric oxide and direct inhibition of NO synthase and soluble guanylyl cyclase // *Mol. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 53 (4). — P. 795–800.
234. Halliwell B., Gutteridge J. M. C. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview // *Methods Enzymol.* — 1990. — Vol. 186. — P. 1–85.
235. Nelson C. W., Wei E. P., Povolishok J. T. et al. Oxygen radicals in cerebral ischemia // *Am. J. Physiol.* — 1992. — Vol. 263 (5). — P. H1356–H1362.

236. Hurn P. D., Kochler R. C., Blizzard K. K., Traystman R. J. Deferoxamine reduces early metabolic failure associated with severe cerebral ischemic acidosis in dogs // *Stroke*. — 1995. — Vol. 26 (4). — P. 688–694.
237. Liachenko S., Tang P., Xu Y. Deferoxamine improves early postresuscitation reperfusion after prolonged cardiac arrest in rats // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2003. — Vol. 23 (5). — P. 574–581.
238. Кольцов О. В. Особенности клинической картины, диагностики и лечения случайных отравлений ферросодержащими препаратами у детей: Дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2002. — 18 с.
239. Лукьянова Л. Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // *Бюлл. экспер. биол. мед.* — 1997. — № 124 (9). — С. 245–254.
240. Клебанов Г. И., Любичкий О. Б., Ильина С. Е. и др. Антиоксидантная активность ингибиторов свободнорадикальных реакций, используемых в перевязочном материале для лечения ран // *Биол. мед. фармац. химия*. — 2006. — № 52 (1). — С. 69–82.
241. Inoue S., Kawanishi S. Oxidative DNA damage induced by simultaneous generation of nitric oxide and superoxide // *FEBS Lett.* — 1995. — Vol. 371 (1). — P. 86–88.
242. Salgo M. G., Stone K., Squadrito G. L. et al. Peroxynitrite causes DNA nicks in plasmid pBR322 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1995. — Vol. 210 (3). — P. 1025–1030.
243. Radi R., Peluffo G., Alvarez M. N. et al. Unraveling peroxynitrite formation in biological systems // *Free Radic. Biol. Med.* — 2001. — Vol. 30 (5). — P. 463–488.
244. Grune T., Klotz L. O., Gieche J. et al. Protein oxidation and proteolysis by the nonradical oxidants singlet oxygen or peroxynitrite // *Free Radic. Biol. Med.* — 2001. — Vol. 30 (11). — P. 1243–1253.
245. Kroncke K. D., Klotz L. O., Suschek C. V., Sies H. Comparing nitrosative versus oxidative stress toward zinc finger-dependent transcription. Unique role for NO // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277 (15). — P. 13294–13301.
246. Radi R., Beckman J. S., Bush K. M., Freeman B. A. Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1991. — Vol. 288 (2). — P. 481–487.
247. Sies H., Sharov V. S., Klotz L. O., Briviba K. Glutathione peroxidase protects against peroxynitrite-mediated oxidations. A new function for selenoproteins as peroxynitrite reductase // *J. Biol. Chem.* — 1997. — Vol. 272 (44). — P. 27812–27817.
248. Flohe L., Gunzler W. A., Schock H. H. Glutathione peroxidase: a selenoenzyme // *FEBS Lett.* — 1973. — Vol. 32 (1). — P. 132–134.
249. Rotruck J. T., Pope A. L., Ganther H. E. et al. Selenium: Biochemical role as a component of glutathione peroxidase // *Science*. — 1973. — Vol. 179 (4073). — P. 588–590.
250. Brigelins-Flohe R., Auman K. D., Blocker H. et al. Phospholipid-hydroperoxide glutathione peroxidase. Genomic DNA, cDNA, and deduced amino acid sequence // *J. Biol. Chem.* — 1994. — Vol. 269 (10). — P. 7342–7348.
251. Brigelius-Flohe R. Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases // *Free Radic. Biol. Med.* — 1999. — Vol. 27 (9–10). — P. 951–965.
252. Flohe L. Glutathione peroxidase: fact and fiction // *Ciba Found. Symp.* — 1978. — Vol. 65: 95–122.
253. Bjornstedt M., Xue J., Huang W. et al. The thioredoxin and glutaredoxin systems are efficient electron donors to human plasma glutathione peroxidase // *J. Biol. Chem.* — 1994. — Vol. 269 (47). — P. 29382–29384.
254. Smith W. L., Lands W. E. M. Oxygenation of polyunsaturated fatty acids during prostaglandin biosynthesis by sheep vesicular gland // *Biochemistry*. — 1972. — Vol. 11 (17). — P. 3276–3285.
255. Haurand M., Flohe L. Kinetic studies on arachidonate 5-lipoxygenase from rat basophilic leukemia cells // *Biol. Chem. Hoppe Seyler*. — 1988. — Vol. 369 (2). — P. 133–142.
256. Schnurr K., Belkner J., Ursini F. et al. The selenoenzyme phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase controls the activity of the 15-lipoxygenase products // *J. Biol. Chem.* — 1996. — Vol. 271 (9). — P. 4653–4658.

257. Kulmacz R. J., Lands W. E. M. Characteristics of prostaglandin H synthase // Samuelsson B., Paoletti R., Ramwell P. (Eds) Advances in prostaglandin, thromboxane, and leukotriene research. — N.-Y.: Raven Press, 1983. — Vol. 11. — P. 93–95.
258. Ermakov V. V. Biogeochemical regioning problems and the biogeochemical selenium provinces in the former USSR // Biol. Trace Element Res. — 1992. — Vol. 33 (3). — P. 171–185.
259. Golubkina N. A., Alifhan G. V. The human selenium status in 27 regions of Russia // J. Trace Elem. Med. Biol. — 1999. — Vol. 13 (1–2). — P. 15–20.
260. Аникина Н. В. Селен-экология, патология, коррекция. — Чита, 2002. — 400 с.
261. Амелин А. В. Головокружение в практике врача-терапевта (клинико-эпидемиологическое исследование) // Рус. мед. журн. — 2006. — № 14 (2). — С. 143–146.
262. Masumoto H., Sies H. The reaction of ebselen with peroxynitrite // Chem. Res. Toxicol. — 1996. — Vol. 9 (1). — P. 262–267.
263. Schieke S. M., Briviba K., Klotz L. O., Sies H. Activation pattern of mitogen-activated protein kinases elicited by peroxynitrite: attenuation by selenite supplementation // FEBS Lett. — 1999. — Vol. 448 (2). — P. 301–303.
264. Плужников Н. Н., Легеца В. И., Галеев И. Ш. и др. Патент РФ №2281092 «Средство ранней патогенетической терапии острой лучевой болезни» от 10.08.2006.
265. Плужников Н. Н., Бакулина Л. С., Легеца В. И. и др. Некоторые аспекты антирадикальной защиты биомембран // Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины: Научн. тр. НИИЦ МБЗ ГосНИИИ военной медицины. — СПб., 2003. — № 4. — С. 123–139.
266. Arteel G. E., Mostert V., Oubrahim H. et al. Protection by selenoprotein P in human plasma against peroxynitrite-mediated oxidation and nitration // Biol. Chem. — 1998. — Vol. 379 (8–9). — P. 1201–1205.
267. Arteel G. E., Briviba K., Sies H. Function of thioredoxin as a peroxynitrite reductase using selenocystine or ebselen // Chem. Res. Toxicol. — 1999. — Vol. 12 (3). — P. 264–269.
268. Arteel G. E., Franken S., Kappler J., Sies H. Binding of selenoprotein P to heparin: characterization with surface plasmon resonance // Biol. Chem. — 2000. — Vol. 381 (3). — P. 265–268.
269. Arteel G. E., Klotz L. O., Buchczyk D. P., Sies H. Selenoprotein P // Methods Enzymol. — 2002. — Vol. 347. — P. 121–125.
270. Strober W., Fuss I., Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease // J. Clin. Invest. — 2007. — Vol. 117 (3). — P. 514–521.
271. Duchmann R., Kaiser I., Herman E., Mayet W. et al. Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD) // Clin. Exp. Immunol. — 1995. — Vol. 102 (3). — P. 448–455.
272. Strober W., Fuss I., Blumberg R. The immunology of mucosal models of inflammation // Annu. Rev. Immunol. — 2002. — Vol. 20. — P. 495–549.
273. Hermiston M., Gordon J. Inflammatory bowel disease and adenomas in mice expressing a dominant negative N-cadherin // Science. — 1995. — Vol. 270 (5239). — P. 1203–1207.
274. Prindiville T., Cantrell M., Wilson K. Ribosomal DNA sequence analysis of mucosa-associated bacteria in Crohn's disease // Inflamm. Bowel Dis. — 2004. — Vol. 10 (6). — P. 824–833.
275. Seksik P., Sokol H., Lepage P. et al. Review article: the role of bacteria in onset and perpetuation of inflammatory bowel disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 24 (3). — P. 11–18.
276. Conte M. P., Schippa S., Zamboni I. et al. Gut-associated bacterial microbiota in paediatric patients with inflammatory bowel disease // Gut. — 2006. — Vol. 55 (12). — P. 1760–1767.
277. Mylonaki M., Rayment N. B., Rampton D. S. et al. Molecular characterization of rectal mucosa-associated bacterial flora in inflammatory bowel disease // Inflamm. Bowel Dis. — 2005. — Vol. 11 (5). — P. 481–487.
278. Kobayashi M., Kweon M. N., Kuwata H. et al. Toll-like receptor-dependent production of IL-12p40 causes chronic enterocolitis in myeloid cell-specific Stat3-deficient mice // J. Clin. Invest. — 2003. — Vol. 111 (9). — P. 1297–1308.

279. Fedorak R. N. Understanding why probiotic therapies can be effective in treating IBD // J. Clin. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 42 (3). — P. S111–S115.
280. Sokol H., Lay C., Seksik P., Tannock G. W. Analysis of bacterial bowel communities of IBD patients: What has it revealed? // Inflamm. Bowel Dis. — 2008. — Vol. 14 (6). — P. 858–867.
281. Segain J. P., de la Bletiere D. R., Bourreille A. et al. Butyrate inhibits inflammatory responses through NF kappa B inhibition: implications for Crohn's disease // Gut. — 2000. — Vol. 47 (3). — P. 397–403.
282. Klampfer L., Huang J., Sasazuki T. et al. Inhibition of interferon (gamma) signaling by the short chain fatty acid butyrate // Mol. Cancer Res. — 2003. — Vol. 1 (11). — P. 855–862.
283. Madsen K., Cornish A., Soper P. et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 121 (3). — P. 580–591.
284. Rescigno M. The pathogenic role of intestinal flora in IBD and colon cancer // Curr. Drug Targets. — 2008. — Vol. 9 (5). — P. 395–403.
285. Drasar B. S., Hill M. J. Intestinal bacteria and cancer // Am. J. Clin. Nutr. — 1972. — Vol. 25 (12). — P. 1399–1404.
286. Поддубная И. В., Пробатова Н. А., Ковригина А. М. и др. Первичные МАЛТ-лимфомы желудка различной степени злокачественности: проблемы диагностики и тактики лечения // Соврем. онкология. — 1999. — Vol. 1 (1). — P. 28–36.
287. Correa P., Houghton J. Carcinogenesis of Helicobacter pylori // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 133 (2). — P. 659–672.
288. Franco A. T., Johnston E., Krishna U. et al. Regulation of gastric carcinogenesis by Helicobacter pylori virulence factors // Cancer Res. — 2008. — Vol. 68 (2). — P. 379–387.
289. Pollard M. Spontaneous prostate adenocarcinomas in aged germfree Wistar rats // J. Natl. Cancer Inst. — 1973. — Vol. 51 (4). — P. 1235–1241.
290. Sacksteder M. R. Occurrence of spontaneous tumors in the germfree F344 rat // J. Natl. Cancer Inst. — 1976. — Vol. 57 (6). — P. 1371–1373.
291. Kado S., Uchida K., Funabashi H. et al. Intestinal microflora are necessary for development of spontaneous adenocarcinoma of the large intestine in T-cell receptor beta chain and p53 doubleknockout mice // Cancer Res. — 2001. — Vol. 61 (6). — P. 2395–2398.
292. Tavan E., Cayuela C., Antoine J.-M. et al. Antimutagenic activities of various lactic acid bacteria against food mutagens: Heterocyclic amines // J. Dairy Res. — 2002. — Vol. 69 (2). — P. 335–341.
293. Dai J., Wang L., Zhu H. et al. Signal mechanism of inhibition of bifidobacteria on growth of colon cancer // Clin. J. Cancer Res. — 2005. — Vol. 17 (2). — P. 145–149.
294. Сельчукова М. А., Стадников А. А. О роли бактерий в этиологии и патогенезе злокачественных новообразований // Сибирский онколог. журн. — 2009. — № 2 (32). — С. 79–85.
295. Gauthier A., Thomas N. A., Finlay B. B. Bacterial injection machine // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278 (28). — P. 25273–25276.
296. Cascales E., Christie P. J. Agrobacterium VirB10, an ATP energy sensor required for type IV secretion // PNAS. — 2004. — Vol. 101 (49). — P. 17228–17233.
297. Juhas M., Crook D. W., Hood D. W. Type IV secretion systems: tools of bacterial horizontal gene transfer and virulence // Cell. Microbiol. — 2008. — Vol. 10 (12). — P. 2377–2386.
298. Yip C. K., Strynadka N. C. J. New structural insights into the bacterial type III secretion system // Trends Biochem. Sci. — 2006. — Vol. 31 (4). — P. 223–230.
299. Fronzes R., Schäfer E., Wang L. et al. Structure of type IV secretion system core complex // Science. — 2009. — Vol. 323 (5911). — P. 266–268.
300. Angelini A., Cendron L., Seyde A. et al. Structural biology of Helicobacter pylori type IV secretion system // Microbial Cell Factories. — 2006. — Vol. 5 (1). — P. 45.
301. Backert S., Meyer T. F. Type IV secretion system and their effectors in bacterial pathogenesis // Curr. Opin. Microbiol. — 2006. — Vol. 9 (2). — P. 207–217.
302. Сельчукова М. А., Стадников А. А. К вопросу о бактериально-вирусных проблемах онкогенеза. — http://oncology.ru/specialist/jurnal_oncology/library/archive/0408/018.

303. Лутова Л. А. Генетическая инженерия растений: свершения и надежды // Соросовский обр. журн. — 2000. — № 6 (10). — С. 10–17.
304. Dorer M. S., Talarico S., Salama N. R. Helicobacter pylori's unconventional role in health and disease // PLoS Pathog. — 2009. — Vol. 5 (10). — P. e1000544. doi:10.1371/journal.ppat.1000544
305. Arias E., Smith B. L. Deaths: preliminary data for 2001 // Natl. Vital. Stat. Rep. — 2003. — Vol. 51 (5). — P. 1–44.
306. Angus D. C., Linde-Zwirble W. T., Lidicker J. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care // Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 29 (7). — P. 1303–1310.
307. Annane D., Bellissant E., Cavaillon J.-M. Septic shock // Lancet. — 2005. — Vol. 365 (9453). — P. 63–78.
308. Bengmark S. Bioecological control of acute and chronic diseases: the role of pro-, pre- and synbiotics // Kuwait Med. J. — 2007. — Vol. 39 (3). — P. 216–226.
309. Van Nieuwenhoven C. A., Buskens E., van Tiel F. H., Bonten M. J. Relationship between methodological trial quality and the effects of selective digestive decontamination on pneumonia and mortality in critically ill patients // JAMA. — 2001. — Vol. 286 (3). — P. 335–340.
310. Isenmann R., Runzi M., Kron M. et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial // Gastroenterol. — 2004. — Vol. 126 (4). — P. 997–1004.
311. Kox W. J., Volk T., Kox S. N., Volk H. D. Immunomodulatory therapies in sepsis // Intensive Care Med. — 2000. — Vol. 26 (1). — P. S124–S128.
312. Baron R. M., Baron M. J., Perella M. A. Pathobiology of sepsis. Are we still asking the same questions? // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. — 2006. — Vol. 34 (2). — P. 129–134.
313. Bone R. C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS // Crit. Care Med. — 1996. — Vol. 24 (7). — P. 1125–1128.
314. Marshall J. C. Rethinking sepsis: from concepts to syndromes to diseases. Sepsis. 1999. — Vol. 3 (1). — P. 5–10.
315. Majno G. The ancient riddle of sepsis. J. Infect. Dis. 1991. — Vol. 163 (5). — P. 937–945.
316. Hurlbert R. E. Chapter 1: a brief history of microbiology // Microbiology. — <http://www.slic2.wsu.edu:82/hurlbert/micro101/pages/Chapt.1.html>
317. Levy M. M., Fink M. P., Marshall J. C. et al. International sepsis definitions conference. Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 31 (4). — P. 1250–1256.
318. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Crit. Care Med. — 1992. — Vol. 20 (6). — P. 864–874.
319. Bone R. C. The pathogenesis of sepsis. Ann. Intern. Med. 1991. — Vol. 115 (6). — P. 457–469.
320. Bone R. C. Gram-positive organisms and sepsis. Arch. Intern. Med. 1994. — Vol. 154 (1). — P. 26–34.
321. Balk R. A., Bone R. C. The septic syndrome: definition and clinical implications // Crit. Care Clin. — 1989. — Vol. 5 (1). — P. 1–8.
322. Natanson C., Danner R. L., Elin R. J. et al. Role of endotoxemia in cardiovascular dysfunction and mortality // J. Clin. Invest. — 1989. — Vol. 83 (1). — P. 243–251.
323. Alverdy J. C., Chang E. B. The re-emerging role of the intestinal microflora in critical illness and inflammation: why the gut hypothesis of sepsis syndrome will not go away // J. Leukocyte Biol. — 2008. — Vol. 83 (3). — P. 461–466.
324. Zaborina O., Lepine F., Xiao G. et al. Dynorphin activates quorum sensing quinolone signaling in Pseudomonas aeruginosa // PLoS Pathol. — 2007. — Vol. 3. — P. e35.
325. Shimizu K., Ogura H., Goto M. et al. Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS // J. Trauma. — 2006. — Vol. 60 (1). — P. 126–133.

326. Costa M., Brookes S. J., Henning C. W. Anatomy and physiology of the enteric nervous system // Gut. — 2000. — Vol. 47 (4). — P. 15–19.
327. Lyte M. Microbial endocrinology and infectious disease in the 21st century // Trends Microbiol. — 2004. — Vol. 12 (1). — P. 14–20.
328. Freestone P. P. E., Sandrini S. M., Haigh R. D., Lyte M. Microbial endocrinology: how stress influences susceptibility to infection // Trends Microbiol. — 2008. — Vol. 16 (2). — P. 55–64.
329. Groves A. C., Griffiths J., Leung F., Meek R. N. Plasma catecholamines in patients with serious postoperative infection // Ann. Surg. — 1973. — Vol. 178 (1). — P. 102–107.
330. Kinney K. S., Austin C. E., Morton D. S., Sonnenfeld G. Norepinephrine as a growth stimulating factor in bacteria: Mechanistic studies // Life Sci. — 2000. — Vol. 67 (25). — P. 3076–3085.
331. Alverdy J. C., Laughlin R. S., Wu L. Influence of the critically ill state on host-pathogen interactions within the intestine: gut-derived sepsis redefined // Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 31 (2). — P. 598–607.
332. Pullinger G. D., Carnell S. C., Sharaff F. F. et al. Norepinephrine augments Salmonella enterica-induced enteritis in a manner associated with increased net replication but independent of the putative adrenergic sensor kinase QseC and QseE // Infect. Immun. — 2010. — Vol. 78 (1). — P. 372–380.
333. Ayabe T., Wulf H., Darmoul D. et al. Modulation of mouse Paneth cell alpha-defensin secretion by m IKCa1, a Ca²⁺-activated, intermediate conductance potassium channel // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277 (5). — P. 3793–3800.
334. Satoh Y., Habara Y., Ono K., Kanno T. Carbamylcholine- and catecholamine-induced intracellular calcium dynamics of epithelial cells in mouse ileal crypts // Gastroenterol. — 1995. — Vol. 108 (5). — P. 1345–1356.
335. Peeters T., Vantrappen G. The Paneth cell: a source of intestinal lysozyme // Gut. — 1975. — Vol. 16 (7). — P. 553–558.
336. Mahida Y., Rose F., Chang W. Antimicrobial peptides in gastrointestinal tract // Gut. — 1997. — Vol. 40 (2). — P. 161–163.
337. Wu L., Estrada O., Zaborina O. et al. Recognition of host immune activation by Pseudomonas aeruginosa // Science. — 2005. — Vol. 309 (5735). — P. 774–777.
338. Azghani A. O., Idell S., Bains M., Hancock R. E. Pseudomonas aeruginosa outer membrane protein F is an adhesin in bacterial binding to lung epithelial cells in culture // Microb. Pathog. — 2002. — Vol. 33 (3). — P. 109–114.
339. Kendall M. M., Sperandio V. Quorum sensing by enteric pathogens // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 23 (1). — P. 10–15.
340. Murphey E. D., Fang G., Varma T. K., Sherwood E. R. Improved bacterial clearance and decreased mortality can be induced by LPS tolerance and is not dependent upon IFN- γ // Shock. — 2007. — Vol. 27 (3). — P. 289–295.
341. Raymond D. R., Pelletier S. J., Crabtree T. D. et al. Impact of bloodstream infections on outcomes among infected surgical inpatients // Ann. Surg. — 2001. — Vol. 233 (4). — P. 549–555.
342. Laughlin R. S., Mush M. W., Holbrook C. J. et al. The key role of Pseudomonas aeruginosa PA-1 lectin on experimental gut-derived sepsis // Ann. Surg. — 2000. — Vol. 232 (1). — P. 133–142.
343. Alverdy J., Holbrook C., Rocha F. et al. Gut-derived sepsis occurs when the right pathogen with the right virulence genes meets the right host: evidence for *in vivo* virulence expression in Pseudomonas aeruginosa // Ann. Surg. — 2000. — Vol. 232 (4). — P. 480–489.
344. Wu L., Holbrook C., Zaborina O. et al. Pseudomonas aeruginosa expresses a lethal virulence determinant, the PA-1 lectin/adhesin, in the intestinal tract of a stressed host // Ann. Surg. — 2003. — Vol. 238 (5). — P. 754–764.
345. Vlisidou I., Lyte M., van Diemen P. M. et al. The neuroendocrine stress hormone norepinephrine augments Escherichia coli 0157:H7-induced enteritis and adherence in a bovine ligated ileal loop model of infection // Infect. Immun. — 2004. — Vol. 72 (9). — P. 5446–5451.

346. Long J., Zaborina O., Holbrook C. et al. Depletion of intestinal phosphate following surgical injury activates the virulence of *P. aeruginosa* causing lethal gut-derived sepsis // *Surgery*. – 2008. – Vol. 144 (2). – P. 189–197.
347. Wu L. R., Zaborina O., Zaborin A. et al. Surgical injury and metabolic stress enhance the virulence of the human opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa* // *Surg. Infect.* – 2005. – Vol. 6 (2). – P. 185–195.
348. Iglewski B. H., Sadoff J. C. Toxin inhibitors of protein synthesis: production, purification, and assay of *Pseudomonas aeruginosa* toxin A // *Methods Enzymol.* – 1979. – Vol. 60. – P. 780–793.
349. Allured V. S., Collier R. J., Carroll S. F., McKay D. B. Structure of exotoxin A of *Pseudomonas aeruginosa* at 3.0-Angstrom resolution // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1986. – Vol. 83 (5). – P. 1320–1324.
350. Fitzgerald D., Morris R. E., Saelinger C. B. Receptor-mediated internalization of *Pseudomonas* toxin by mouse fibroblasts // *Cell.* – 1980. – Vol. 21 (3). – P. 867–873.
351. Кибирев В. К., Осадчук Т. В., Радавский Ю. Л. Фурин и его биологическая роль // *Укр. біохім. журн.* – 2007. – № 79 (6). – С. 5–18.
352. Inocencio N. M., Moehring J. M., Moehring T. J. Furin activates *Pseudomonas* exotoxin A by specific cleavage *in vivo* and *in vitro* // *J. Biol. Chem.* – 1994. – Vol. 269 (50). – P. 31831–31835.
353. Chiron M., Fryling C., FitzGerald D. Furin-mediated cleavage of *Pseudomonas* exotoxin-derived chimeric toxins // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272 (50). – P. 31707–31711.
354. Jean F., Stella K., Thomas L. et al. α 1-antitrypsin portland, a bioengineered serpin highly selective for furin: application as an antipathogenic agent // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – Vol. 95 (13). – P. 7293–7298.
355. Matsumoto T., Tateda K., Miyazaki S. et al. Paradoxical synergistic effects of tumor necrosis factor and interleukin 1 in murine gut-derived sepsis with *Pseudomonas aeruginosa* // *Cytokine.* – 1999. – Vol. 11 (5). – P. 366–372.
356. Brandhuber B. J., Allured V. S., Falbel T. G., McKay D. B. Mapping the enzymatic active site of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A // *Proteins.* – 2004. – Vol. 3 (3). – P. 146–154.
357. Sarac M. S., Cameron A., Lindberg I. The furin inhibitor hexa-d-arginine blocks the activation of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A *in vivo* // *Infect. Immun.* – 2002. – Vol. 70 (12). – P. 7136–7139.
358. Middlebrook J. L., Dorland R. B. Response of cultured mammalian cells to the exotoxin of *Pseudomonas aeruginosa* and *Corynebacterium diphtheriae*: differential cytotoxicity // *Can. J. Microbiol.* – 1977. – Vol. 23 (2). – P. 183–189.
359. Vasil M. L., Iglewski B. H. Comparative toxicities of diphtherial toxin and *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A: evidence for different cell receptors // *J. Gen. Microbiol.* – 1978. – Vol. 108 (2). – P. 333–337.
360. Doherty D. E., Nakano J., Nakano K. Neutrophil-derived heparin binding protein // *Chest.* – 1999. – Vol. 116 (1). – P. 345–355.
361. Soehnlein O., Xie X., Ulbrich H. et al. Neutrophil-derived heparin-binding protein (HBP/CAP37) deposited on endothelium enhances monocyte arrest under flow conditions // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174 (10). – P. 6399–6405.
362. Soehnlein O., Lindbom L., Weber C. Mechanism underlying neutrophil-mediated monocyte recruitment // *Blood.* – 2009. – Vol. 114 (21). – P. 4613–4623.
363. Ostergaard E., Flodgaard H. A neutrophil-derived proteolytic inactive elastase homologue (hHBP) mediates reversible contraction of fibroblasts and endothelial cell monolayers and stimulates monocyte survival and thrombospondin secretion // *J. Leukoc. Biol.* – 1992. – Vol. 51 (4). – P. 316–323.
364. Xiao H., Miller S., Faulk W. P. Heparin-binding proteins are involved in thrombin time variability in normal and patients plasmas // *Blood Coagul. Fibrinol.* – 2000. – Vol. 11 (5). – P. 455–460.
365. Bustin M. Regulation of DNA-dependent activities by the functional motifs of the high-mobility-group chromosomal proteins // *Mol. Cell Biol.* – 1999. – Vol. 19 (8). – P. 5237–5246.

366. Wang H., Bloom O., Zhang M. et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice // *Science.* – 1999. – Vol. 285 (5425). – P. 248–251.
367. Andersson U., Tracey K. J. HMGB1 in sepsis // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 35 (9). – P. 577–584.
368. Yang H., Wang H., Czura C. J., Tracey K. J. The cytokine activity of HMGB1 // *J. Leukoc. Biol.* – 2005. – Vol. 78 (1). – P. 1–8.
369. Gaini S., Pedersen S. S., Koldkjaer O. G. et al. High mobility group box-1 protein in patients with suspected community-acquired infections and sepsis: a prospective study // *Crit. Care.* – 2007. – Vol. 11 (2). – P. R32.
370. Oke S. L., Tracey K. J. From CNI-1493 to the immunological homunculus: physiology of the inflammatory reflex // *J. Leukoc. Biol.* – 2008. – Vol. 83 (3). – P. 512–517.
371. Pavlov V. A., Ochani M., Yang L. A. et al. Selective α 7-nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 improves survival in murine endotoxemia and severe sepsis // *Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 35 (4). – P. 1139–1144.
372. Huston J. M., Puerta M. G., Ochani M. et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation reduces serum high mobility group box 1 levels and improves survival in murine sepsis // *Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 35 (12). – P. 2762–2768.
373. Yao Y. M., Sheng Z. Y., Huang L. F. The effect of a novel cytokine, high mobility group box 1 protein, on the development of traumatic sepsis // *Chin. J. Integr. Med.* – 2009. – Vol. 15 (1). – P. 13–15.
374. Ulloa I., Ochani M., Yang H. et al. Ethyl pyruvate prevents lethality in mice with established lethal sepsis and systemic inflammation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol. 99 (19). – P. 12351–12356.
375. Tang D., Shi Y., Kang R. et al. Hydrogen peroxide stimulates macrophages and monocytes to actively release HMGB1 // *J. Leukoc. Biol.* – 2007. – Vol. 81 (3). – P. 741–747.
376. Anderson G. G., Palermo J. J., Schilling J. D. et al. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections // *Science.* – 2003. – Vol. 301 (5629). – P. 105–107.
377. Bandi V., Apicella M. A., Mason E. et al. Nontypeable *Hemophilus influenzae* in the lower respiratory tract of patients with chronic bronchitis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164 (11). – P. 2114–2119.
378. Garcia-Medina R., Dunne W. M., Singh P. K., Brody S. L. *Pseudomonas aeruginosa* acquires biofilm-like properties within airway epithelial cells // *Infect. Immun.* – 2005. – Vol. 73 (12). – P. 8298–8305.
379. Carrico C. J., Meakins J. L., Narshall J. C. et al. Multiple-organ-failure syndrome // *Surg.* 1986. – Vol. 121 (2). – P. 196–208.
380. MacFie J., O'Boyle C., Mitchell C. J. et al. Gut origin of sepsis: a prospective study investigating association between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity // *Gut.* – 1999. – Vol. 45 (2). – P. 223–228.

ГЛАВА 9. МНОГОЛИКИЙ СИМБИОЗ

Известно, что прокариоты принципиально не способны осуществлять фагоцитоз в силу отсутствия у них актина и миозина. В отличие от них, эукариоты, обладая универсальными сократительными белками, могут выполнять разнообразные клеточные движения, и в том числе фагоцитировать пищевые частицы из окружающей среды. Это в конечном итоге обеспечило появление у первичных эукариот ядра и предопределило возможность существования внутриклеточных симбионтов. Эукариотная клетка возникла именно в результате симбиоза первичного хищного (способного осуществлять фагоцитоз) амебоидного организма с различными прокариотами (первичный эндосимбиоз) и эукариотными (вторичный эндосимбиоз) существами [1, 2].

Впервые концепция симбиогенеза, ставшая одной из главных парадигм современной биологии, была сформулирована более ста лет назад российским биологом профессором Казанского Императорского университета К. С. Мережковским [3]. В своих работах К. С. Мережковский рассматривал происхождение эукариотных растений как результат симбиоза хищных протистов (простейших эукариот) с различными фотосинтезирующими прокариотами. Он же предложил и термин «симбиогенез» [4]. Стартовым началом для развития концепции симбиогенеза, по-видимому, была работа А. Шимпера 1883 года, в которой автор указывал на то, что процесс деления хлоропластов в клетках растений очень напоминает деление свободноживущих цианобактерий [5]. Несколько позже, уже в 20-е годы XX столетия, Иваном Валлиным была сформулирована гипотеза и о симбионтном происхождении митохондрий в эукариотных клетках [6]. Однако теория симбиогенеза в стенах Казанского университета не была оценена по достоинству и не получила дальнейшего развития. Точно так же научное сообщество проигнорировало и идею И. Валлина.

Гносеологический потенциал работ К. С. Мережковского относительно проблем происхождения и эволюции биологических систем был востребован только в последние десятилетия XX столетия [7–9]. Возрождению интереса к концепции симбиогенеза способствовало сравнительное электронно-микроскопическое изучение структурной организации цианобактерий и хлоропластов бактерий [10], а также установление того факта, что и пластиды, и митохондрии имеют свою собственную ДНК [11]. Современные положения теории симбиогенеза разработаны в трудах американского биолога Линн Маргулис [1, 12–14]. Для науки особую ценность представляют не только тщательно проведенные Л. Маргулис исследования, но и ее глубокие обобщения о роли симбиогенеза в биологической эволюции.

Органеллы-эндосимбионты достигли такого уровня гармонии с эукариотной клеткой-хозяином, что представляют собой ее неотъемлемую часть. Клетки-хозяева многоклеточных организмов даже делегировали митохондриям-симбионтам, в ряде случаев, право включать суицидальную апоптотическую программу во имя интересов макроорганизма [15, 16].

Ныне симбиогенез научным сообществом принят как важнейший фактор, как движущая сила, генерирующая и ускоряющая эволюционные изменения, обусловившие появление сложных форм жизни.

Не менее, а может быть и более длительно и драматично становление понимания другого аспекта симбионтных отношений бактерий и организма человека. Начало истории вопроса теряется в глубине веков, на протяжении которых

накапливались наблюдения о том, что острая бактериальная инфекция способна индуцировать регрессию злокачественной опухоли. Эти данные послужили для немецкого доктора W. Busch в качестве обоснования целесообразности преднамеренного провоцирования рожистого воспаления (erysipelas) у пациентки с неоперабельной саркомой мягких тканей шеи еще в 1868 году. Гемолитический стрептококк как возбудитель erysipelas еще не был идентифицирован, но рожистое воспаление в то время было наиболее частым послеоперационным инфекционным осложнением. Не будучи ограниченным современными юридическими, этическими нормами и правилами, W. Busch приложил ватный шарик с гнойным содержимым от больного erysipelas на ожоговую ранку кожи над опухолью. Возникшее рожистое воспаление, сопровождавшееся высокой температурой, вызвало быстрое уменьшение размеров опухоли [17].

В 1891 году начинающий американский хирург William B. Coley, потерпев удручающую неудачу при лечении совсем юной пациентки с саркомой мягких тканей руки, занялся изучением архивных историй болезни онкологических больных, ранее лечившихся в госпитале. Среди девяноста описаний, его внимание привлекла история болезни 7-летней давности, в которой констатировалось выздоровление больного с неоперабельной саркомой после того, как пациент перенес рожистое воспаление. Пораженный, W. B. Coley разыскал этого человека и не обнаружил у него никаких признаков опухолевого процесса. Продолжив поиск информации по проблеме эффективности лечения онкологических больных, W. B. Coley вскоре ознакомился и с публикацией W. Busch. Окончательно убедив себя в том, что инфицирование тканей вокруг злокачественной опухоли индуцирует прямую онколитическую реакцию, уже в мае 1891 года он предпринял попытку лечения пациента с неоперабельной саркомой шеи путем местных инъекций стрептококковой культуры (этиологический фактор erysipelas к этому времени уже был верифицирован). Инъекции взвеси стрептококков производились через каждые три-четыре дня на протяжении нескольких недель. В результате проведенного лечения опухолевая ткань подверглась некротическому распаду, и в течение последующих восьми лет пациент жалоб на состояние здоровья не предъявлял [18].

Дальнейшее использование данной лечебной методики не приносило столь однозначно позитивных результатов, несколько больных в процессе лечения умерло. Но была установлена четкая прямая корреляционная связь между выраженностью реакции организма на инфекционный агент и весомостью проявлений онколитического эффекта. Для стимулирования защитной реакции организма W. Coley стал использовать введение бактериальной композиции, составленной из бактерий *Streptococcus* и *Serratia marcescens*. Препарат, содержащий смесь этих двух микроорганизмов, убитых при нагревании, получил название «Coley's toxin» (Колли-токсин) [19]. На протяжении почти четырех десятков лет тысячи онкологических больных прошли курс лечения Колли-токсином. Лучшие результаты бактериальной токсинотерапии были получены у пациентов с неоперабельной саркомой мягких тканей. После смерти доктора В. Колли последователи пытались повторить его метод лечения, но успеха не добились, и он постепенно был забыт. В качестве возможного объяснения невоспроизводимости лечебной методики следует заметить, что оригинальный режим тепловой обработки бактериальной композиции мог оказаться таким, что в составе Колли-токсина оставались жизнеспособные бактерии β -гемолитического стрептококка группы А. Второе возможное объяснение: после смерти автора методики мог быть утрачен специфический штамм стрептококка.

Однако научный интерес к проблеме бактериальной онколитической терапии не угасал никогда и даже заметно увеличился в последнее время. Это обусловлено тем, что:

- солидные опухоли, как правило, имеют обширные гипоксические зоны, пригодные для вегетирования факультативных анаэробов [20];
- клетки опухолевых тканей локализованы в иммуносупрессивном микроокружении, которое формируется в результате подавления экспрессии молекул адгезии-1 на плазматической мембране эндотелиоцитов, что блокирует способность лейкоцитов мигрировать в опухоль [21];
- высокий уровень аденозина в малигнизированных клетках (индуцированный гипоксией) ингибирует транслокацию опухолецидных Т-лимфоцитов в опухолевую ткань [22];
- галектин-1, экспрессия которого стимулируется гипоксией, формирует иммунотолерантный паттерн опухолевых клеток [23];
- бактериальные клетки способны экспрессировать и секретировать различные опухолецидные, иммуномодулирующие макромолекулы – липазы, протеазы, ДНКазы, НАДазы, лизины, гликопротеины [24–28].

Таким образом, внимание онкологов-экспериментаторов привлекает возможность достижения селективного накопления и вегетирования в опухолевой ткани анаэробов, обладающих иммуномодулирующим и опухолецидным потенциалом. Кроме того, в последние годы для обнаружения и лечения злокачественных опухолей предлагается использовать ген-модифицированные факультативные анаэробы, экспрессирующие ферменты, селективно активирующие пролекарства и несущие люминесцирующие белки [29], микроорганизмы, способные секретировать цитолизин А [30].

Разрушение экстрацеллюлярного матрикса и базальных мембран критически важно для опухолевой инвазии и метастазирования. Процесс деполимеризации внеклеточного матрикса обеспечивается совместным действием нескольких протеиназ, в том числе сериновой протеиназой плазмином и рядом матриксных металлопротеиназ [31–37]. Считается, что решающую роль в процессах опухолевой инвазии и метастазирования играет именно плазмин, способный не только деградировать внеклеточные матриксные гликопротеины, но и протеолитически активировать некоторые металлопротеиназы (например, коллагеназу IV типа) [38]. Активность каждой из этих протеиназ находится под строгим контролем. Исходно плазмин в биологических средах представлен в виде неактивного проэнзима плазминогена. Известны два типа активаторов плазминогена: активатор плазминогена урокиназного типа (uPA) и активатор плазминогена тканевого типа (tPA). Оба активатора представляют собой высокоспецифичные сериновые протеиназы [39]. Важную роль в реализации потенциала uPA играет его плазмомембранный рецептор (uPAR) [40, 41], обеспечивая длительную стабилизацию активной формы uPA на поверхности цитоплазматической мембраны опухолевых клеток [42–44]. Кроме того, рецептор uPA обеспечивает трансдукцию сигнала в цитозоль клетки, что проявляется в виде эффектов стимуляции митогенной, хемотаксической, миграторной активности и адгезивных свойств [40, 41].

Активность uPA может подавляться специфическими биоингибиторами – PAI-1 и PAI-2 [45, 46]. Ингибиторы и uPA могут подавлять метастатическую активность злокачественных опухолей. Поэтому ингибирование активности внеклеточных протеиназ считается перспективным направлением терапии

злокачественных новообразований [47]. Высокий уровень uPA в опухолевой ткани рассматривается как предиктор плохой общей и безрецидивной выживаемости [48, 49]. В отличие от этого, высокий уровень tPA в малигнизированной ткани, наоборот, коррелирует с хорошей общей и безрецидивной выживаемостью [50]. На первый взгляд, это весьма странное, противоречивое положение вещей – путь активации энзима (плазминогена) определяет биологические последствия изменения ферментативной активности. Но, это только на первый взгляд. По нашему мнению, при активации плазминогена посредством uPA, активная форма энзима остается связанной с плазмомембранным рецептором uPAR (формируется стабильный тройственный комплекс). Таким образом, плазматическая мембрана опухолевой клетки оказывается защищенной от прямой атаки протеолитического фермента. В другом случае (при активации плазминогена посредством tPA) растворимая форма плазмина разрушает и опухолевые клетки. Именно поэтому в качестве перспективного направления терапии злокачественных новообразований предлагается и активирование плазминогена [51].

Закономерным образом у читателя, по-видимому, уже сформировался вопрос: рассматривая проблему симбионтных отношений макро- и микроорганизмов, не увлеклись ли авторы описанием системы плазминогена? Конечно же, изложение современных представлений о системе активации плазминогена не случайно. Коллективом авторов [52] предложена совершенно оригинальная теория симбионтных отношений организма человека и β-гемолитического стрептококка группы А, которую затруднительно воспринимать без изложенного выше. Эта теория, получившая высокую оценку Президиума Российской академии наук [48], заслуживает ознакомления с ней.

В. А. Черешнев, А. И. Морова и И. Н. Рямзина в своей работе обращаются к проблемам онкологических, сердечно-сосудистых и хронических вирусных заболеваний. Отметив, что если в начале XX столетия от рака умирал каждый тридцатый человек, то в конце века стал умирать уже каждый четвертый-пятый, авторы акцентируют внимание на резком увеличении смертности от злокачественных новообразований в 1940-е годы. Кроме того, они особо подчеркивают то, что с увеличением количества онкологических больных параллельно возрастала распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и медленных вирусных инфекций (вирусов гепатита В и С, герпеса, аденовирусов, ВИЧ и т. п.). Негативная динамика morbidity по соответствующим нозологическим группам авторами связывается с таким явлением планетарного масштаба, характерным только для XX столетия и не имеющим аналогии в исторической ретроспективе, как повсеместное широкое, чаще всего, необоснованно-бесконтрольное использование в медицинских учреждениях и домашних условиях сульфаниламидных препаратов и антибиотиков. Применение обладающих широким спектром бактериостатического и бактерицидного действия (зачастую это преподносилось и воспринималось как достоинство) антибактериальных средств, естественно, привело к утрате организмом человека определенных представителей микрофлоры.

Авторы подчеркивают, что среди сердечно-сосудистых заболеваний наиболее высокой смертностью выделяются те, что непосредственно связаны со спонтанным внутрисосудистым тромбообразованием – инфаркт миокарда, инсульт, тромбоэмболия. Возникновение этих заболеваний обусловлено явлением депрессии фибринолиза быстрого действия, а именно энзиматической системы

плазмина, способной молниеносно растворять тромбы в сосудах при достаточном уровне в крови активаторов данной системы. Отметим, что уже с начала семидесятых годов в клинической практике при экстренных тромбоэмболических состояниях стал эффективно применяться бактериальный фермент стрептокиназа, способный обеспечивать конвертирование плазминогена в плазмин, авторы связали все вышеперечисленные медико-биологические проблемы с симбионтным носительством β -гемолитического стрептококка группы А.

Ферментативная система плазмина, как система быстрого фибринолиза, характерна только для организма человека и человекообразных обезьян. И постоянное присутствие определенного уровня бактериальной стрептокиназы в крови человека, рассматриваемое авторами как результат эволюционного развития симбионтных взаимоотношений макроорганизма и β -гемолитического стрептококка группы А, стало условием безотказного функционирования системы быстрого фибринолиза. Обратившись к литературным источникам они обнаружили, что в допенициллиновый период 75–80% населения были носителями β -гемолитического стрептококка. Об этом свидетельствовали высокие титры антител к ферментам стрептококка — до начала 70-х годов кровь больных с подозрением на активный ревматический процесс тестировалась на наличие данных антигенов. Однако в 70-е годы эти тесты утратили актуальность, так как высокие титры антител к стрептокиназе (ASK) и стрептолизину О (ASLO) почти не наблюдались. В ходе собственных исследований авторы монографии установили, что и у сердечно-сосудистых больных и, особенно, у пациентов с онкологическими заболеваниями титры ASK и ASLO были на порядок ниже уровня нормы. Оказалось, что к концу XX столетия у трех четвертей населения титры антител к ферментам стрептококка находятся на низком уровне. Эти данные подтверждаются публикацией шведских исследователей — регистрируемые титры (даже не уровень нормы) антител к антигенам стрептококка определяются только у каждого шестого здорового волонтера [54].

Авторы монографии «Биологические законы и жизнеспособность человека» полагают, что проникновение β -гемолитического стрептококка группы А в организм человека происходит еще в детском возрасте в условия его формирования, что приводит к длительному бессимптомному носительству. Рассматривая длительную персистенцию данного микроорганизма в лимфатической системе человека (миндалины, лимфоузлы, пейеровы бляшки) с позиций мутуализма (наиболее совершенной формы симбиоза), авторы приходят к выводу, что в процессе симбионтной эволюции, для обеспечения иммунотолерантности, произошло инкапсулирование микроорганизма в оболочку из гиалуроновой кислоты, не проявляющей антигенных свойств. Находясь в лимфатической системе в безопасных и комфортных условиях, микроорганизм функционирует так, чтоб обеспечить постоянство среды обитания, т. е. оптимальное состояние организма человека. По всей видимости, именно поэтому перечень секретируемых β -гемолитическим стрептококком группы А ферментов включает ферменты нормализующие состояние свертывающей системы крови (стрептокиназа), включающие длительную персистенцию ДНК- и РНК-вирусов (стрептоДНКазы А, В, С, D), препятствующие атеросклеротическим изменениям в сосудах и оказывающие онколитическое действие (стрептокиназа, стрептолизин О, стрептоДНКазы А, В, С, D). Оказалось, что цитоплазматическая мембрана опухолевых клеток избирательно проницаема для протеолитических ферментов стрептококка (рис. 9.1).


Структурные элементы	Секретируемые ферменты	Эффекты ферментов
 <p>Капсула (гиалуроновая кислота)</p> <p>Белковая оболочка (антигены М, Т, R липотейхоевая кислота)</p> <p>Пептидогликаны (мукопептиды и углеводороды)</p> <p>Клеточная мембрана</p>	[55] стрептокиназа	Фибринолиз
	[56] гиалуронидаза	Деполимеризация гиалуроновой кислоты
	[57] стрептолизин-О	Формирование пор в клеточной мембране и перенос в цитозоль NADазы
	[58, 59] NADаза	Истощение пула NAD ⁺ , увеличение уровня в цитозоле Ca ²⁺ и сАДФ-рибозы, индукция апоптоза
	[60] стрептоДНКазы А, В, С, D	Дезоксирибонуклеазная активность
	[61] стрептоДНКазы В, D	Рибонуклеазная активность
[62] протеиназа, липопротеиназа, эстераза	Гидролитическое разрушение биомакромолекул	

Рис. 9.1. Структура клетки β -гемолитического стрептококка А, секретируемые ферменты и их основные эффекты

Авторами монографии приводятся убедительные данные об эффективности бактериальной терапии (использовался аттенуированный музейный штамм β -гемолитического стрептококка группы А) у онкологических больных как в отношении первичного опухолевого образования, так и метастазов.

К этому следует добавить — давно высказанное предположение о том, что метастазирование злокачественных новообразований инициируется посредством образования гибрида между первичной опухолевой клеткой и проникающими в ткани макрофагами получило достаточно серьезное экспериментальное подтверждение [63–66]. Метастатические свойства клеток злокачественных опухолей — результат экспрессии гибридом миграционного фенотипа макрофага. Это вполне удовлетворительно объясняет наличие таких характеристических особенностей у метастатических опухолевых клеток как анеуплодия, аберрантный гликолиз, миграционная способность. И вообще, допустимо предположение о том, что опухолевая клетка по-настоящему становится злокачественной только после гибридизации с мононуклеарным фагоцитом. Такое видение вопроса, наверное, позволяет лучше понять онколитическую активность β -гемолитического стрептококка группы А.

И это не следует расценивать как беспрецедентный альтруизм. Случаев «заботливого» отношения симбионта к хозяину известно достаточно много. По-видимому, это широко распространенное явление в живой природе. В качестве примера можно привести характер взаимоотношений личинок (глохидий) *M. margaritifera* и лосося *Salmo salar*. Лосося (семга) приходят на нерест в северные европейские реки

в конце августа-сентябре, и в этот же срок нерестится жемчужница обыкновенная. Ее личинки (размером 50–75 мкм), в отличие от других двустворчатых моллюсков, должны пройти личиночную стадию на жабрах рыб. Длительность этой стадии развития моллюска составляет 8–11 месяцев. Глохидии «жизненно заинтересованы» в том, чтобы их хозяин не умер вскоре после нереста. Поэтому они выделяют в кровоток хозяина биорегуляторы, под влиянием которых лососи не только не умирают, но и не скатываются в море. Лососи продолжают жить в реке 8–11 месяцев — до момента созревания и выхода жизнеспособных моллюсков. Даже массовое поселение глохидиев на жабрах не приносит рыбе существенного вреда, но зато семга получает шанс повторно вернуться на нерест. Зафиксированы случаи, когда одна и та же семга приходила на нерест три-четыре раза. Лососи-носители личинок *M. Margaritifera* более устойчивы к стрессорным воздействиям и более жизнеспособны, меньше поражаются грибками и другими возбудителями инфекций [67].

Эволюционно цитотоксический потенциал стрептококков ориентирован, в первую очередь, против фагоцитирующих клеток. Основной арсенал средств данных микроорганизмов в борьбе за выживание в биосредах организма человека представлен способностью распознавать фагоцитирующие клетки, возможностью прикрепляться к цитоплазматической мембране фагоцитов и способностью секретировать цитолитические энзимы. Для достижения цитолитического эффекта наиболее важен стрептолизин-О, формирующий поры в клеточной мембране и тем самым обеспечивающий направленную транслокацию стрептоДНКаз и стрептоNAD⁺-гидролазы в цитозоль фагоцита [57, 68, 69]. Это критически важное событие, сопровождающееся разрушением дезокси- и рибонуклеиновых кислот, истощением пула NAD и резкой стимуляцией энергопотребления под влиянием циклической АДФ-рибозы, закономерно заканчивающееся гибелью клетки.

Стрептококк чрезвычайно широко распространенный в биосфере микроорганизм. Такая биологическая успешность данного кокка обусловлена высокой степенью пластичности: существуют вирулентные и авирулентные виды стрептококка внутри каждой группы, токсигенные и атоксигенные штаммы, которые отличаются выраженностью иммуногенных свойств. И вполне естественно, что в процессе длительного эволюционного отбора с одной из авирулентных, нетоксигенных и малореактогенных форм стрептококка сложились симбионтные отношения (мутуализм), проявляющиеся длительной персистенцией микроорганизма в лимфатической системе человека и обеспечивающее устойчивое функционирование организма хозяина. Симбионтный микроорганизм, находясь в благоприятных условиях, со своей стороны, выполняет функции контролера за неопластическими клетками, исключает персистенцию возбудителей хронических вирусных инфекций, поддерживает оптимальные параметры фибринолитической активности крови и обмена холестерина. Естественно, что любое вмешательство (например, необоснованное назначение антибактериальных средств), нарушающее это биологическое равновесие, чревато последствиями. Вот уж воистину: незнание законов (биологических в том числе) не освобождает от ответственности, а последствия их несоблюдения неотвратимы.

В свете изложенного организм человека предстает в качестве суперорганизма: макроорганизм — внутриклеточные симбионты (митохондрии, центриоли и т. д.) — забарьерные симбионты, вегетирующие в биосредах организма (β -гемолитический стрептококк группы А) — предбарьерные симбионты (биоценозы желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и т. д.).

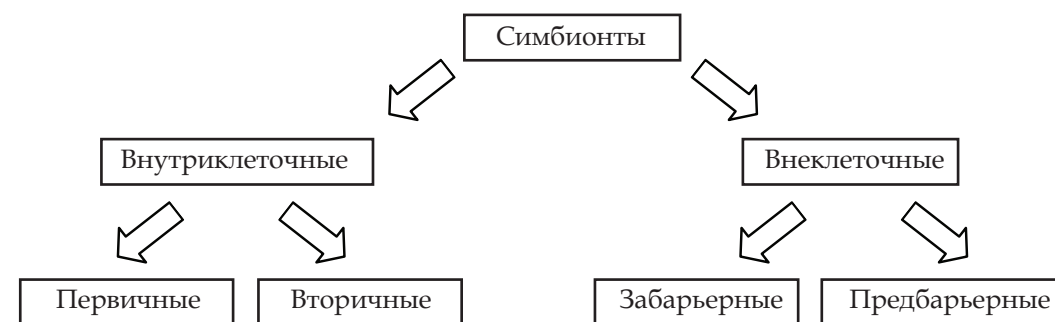


Рис. 9.2. Классификационные группы симбионтов

Список ранее перечисленных медико-биологических проблем, ассоциированных с антибактериальной терапией и дисбиотическими состояниями (хронические вирусные инфекции, онкологические и сердечно-сосудистые заболевания) следует дополнить, по-нашему мнению, проблемами хронического алкоголизма и наркоманий [70].

Народная мудрость гласит: все новое рождается в муках. Становление концепции симбиогенеза не стало исключением из этого правила. Идея симбиогенеза, впервые сформулированная К. С. Мережковским, не получила признания научного сообщества в начале XX столетия. Эта же идея, подхваченная L. Margulis и убедительно изложенная в 1966 году в формате журнальной статьи, была отвергнута полтора десятками научных издательств. И только год спустя эта статья [71] вышла в свет в журнале, специализирующемся на публикациях спорных гипотез. Кстати, обратившись к данной ссылке дотошный читатель обнаружит, что автор статьи Linn Sagan. Дело в том, что Линн Маргулис в то время была женой Карла Сагана, знаменитого американского астронома.

В настоящее время концепция симбиогенеза по праву считается одной из основных парадигм современной биологии. Однако считать ее застывшей в совершенстве, по-видимому, еще рановато. В 2009 году специалист по эволюции микробов из Калифорнийского университета Джеймс Лейк представил научному миру веские аргументы в пользу того, что наиболее успешная, сложно устроенная и разнообразная по составу группа прокариот — грамтрицательные бактерии — возникла, возможно, в результате слияния в единый организм двух более примитивных микроорганизмов: актинобактерий и кластридий [72].

Статистические тесты, ранее разработанные все тем же Д. Лейком [73], убедительно свидетельствуют о том, что геном грамтрицательных бактерий имеет химерное происхождение, т. е. образовался в результате объединения наборов генов кластридий и актинобактерий. По мнению Лейка, это произошло путем эндосимбиоза — когда одна бактерия поселилась внутри другой.

Весомым аргументом в пользу этого предположения является наличие двойной мембраны у грамтрицательных бактерий — наружная мембрана принадлежит хозяину, а внутренняя — симбионту. Косвенным свидетельством в пользу правомерности существования гипотезы Лейка выступают данные об эволюции фотосинтеза в микромире. Известно, что среди прокариот фотосинтез встречается не только у некоторых кластридий, но и у многих грамтрицательных бактерий (цианобактерии, пурпурные протеобактерии, зеленые серные бактерии

и т. д.). По-видимому, фотосинтез «изобрели» древние кластридии и в качестве «приданого» передали весь комплект генов, обеспечивающих этот процесс, актинобактериям. Результатом «супружеского союза» кластридий с актинобактериями и стали грамтрицательные микроорганизмы.

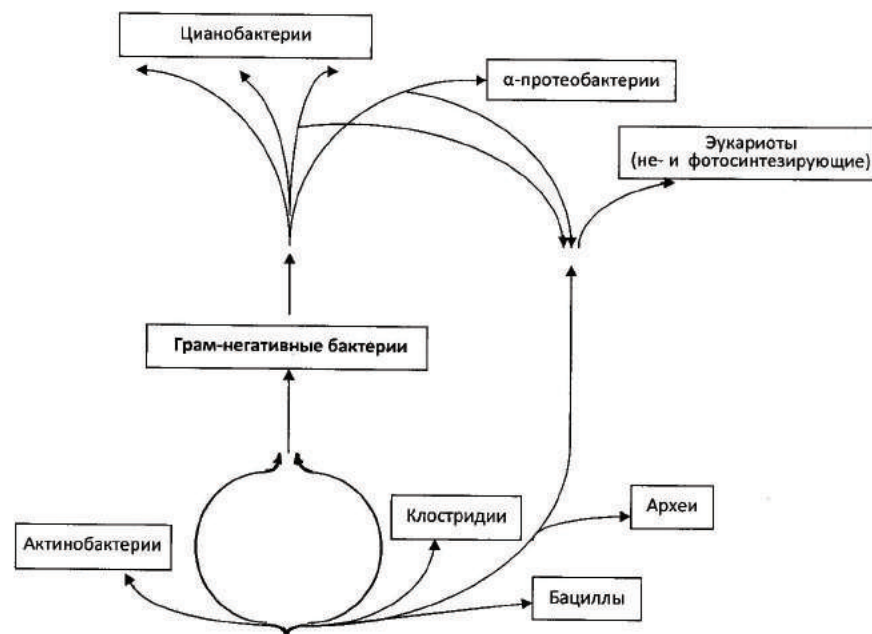


Рис. 9.3. «Прокариотические кольца жизни» [72, 73].
Схема ранней эволюции земной жизни

Гипотеза Д. Лейка логична и не лишена внутренней красоты — важнейшее в истории биологической эволюции событие — появление эукариот путем симбиогенеза, было подготовлено более древним симбиогенетическим событием, приведшим к появлению грамтрицательных микроорганизмов. Надо полагать, что неоднократно повторявшийся в процессе эволюции симбиогенез, как способ аккумуляции важнейших биологических изобретений в новом организме, сыграл ключевую роль в развитии жизни на Земле.

И еще об одном аспекте симбионтных отношений: о неизбежности и закономерности данного явления в процессе биологической эволюции. Со школьных лет в наше сознание заложено следующее понимание энтропии: это мера беспорядка системы, обуславливающая в естественных условиях развитие самопроизвольных процессов только в направлении увеличения энтропии (беспорядка). В связи с этим возникают определенные трудности в понимании таких феноменов, как появление жизни на планете Земля и направленность биологической эволюции (усложнение живых организмов в процессе биологической эволюции).

Одно из необходимых условий появления и существования живых биологических систем — наличие жидкой воды [74]. Если обратиться к геологиче-

ской истории Земли, которая по современным представлениям насчитывает 4,6 млрд лет, то оказывается, что более-менее крупные водоемы появились через 500–700 млн лет после формирования планеты из материала протопланетного облака [75]. И практически сразу же (в космологическом масштабе времени) в этих водоемах появились простейшие формы жизни. Об этом надежно свидетельствует соотношение изотопов углерода ^{12}C и ^{13}C в графитизированных сланцах из формации Isua в Гренландии (живые организмы избирательно поглощают легкий изотоп углерода) [76]. «Вскоре» появились и эукариотные микроорганизмы (рис. 9.4) [77].

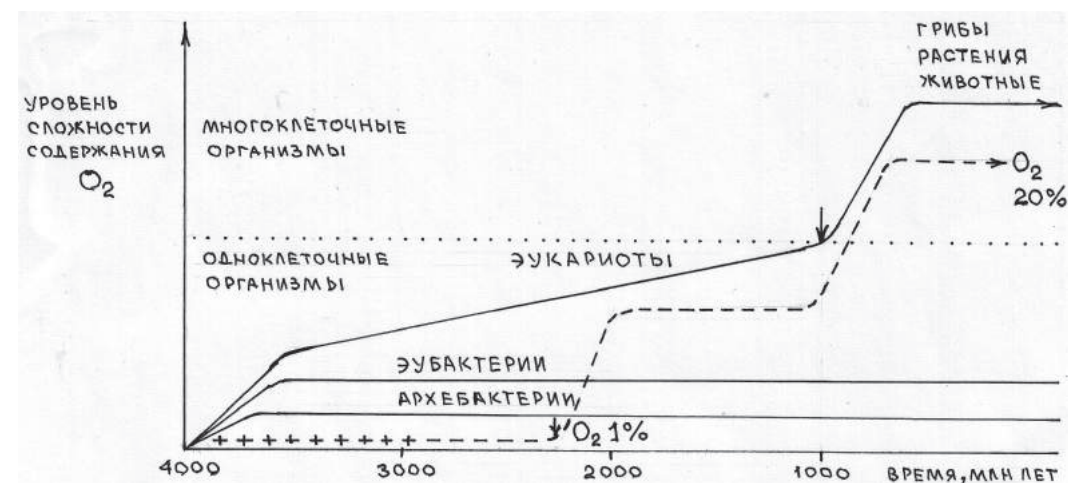


Рис. 9.4. Темпы биологической эволюции и динамика содержания кислорода в атмосфере [78, 79]

И хотя жизнедеятельность фотосинтезирующих микроорганизмов началась почти четыре миллиарда лет назад, анаэробный период в развитии биосферы длился около двух миллиардов лет. Несмотря на наличие постоянного источника кислорода, атмосфера Земли оставалась практически бескислородной потому, что биогенный кислород быстро связывался недоокисленными компонентами литосферы — железом и другими металлами. Однако около 2 млрд лет назад, в результате исчерпания доступных запасов акцепторов кислорода в земной коре и продолжающейся жизнедеятельности фотосинтезирующих микроорганизмов, содержание O_2 в атмосфере возросло до 1%, а шестьсот-семьсот миллионов лет назад достигло уровня 20%. Кислород, по-видимому, после достижения определенной концентрации в атмосфере, оказался мощным фактором ускорения биологической эволюции. И наиболее динамичным звеном биосферы стали эукариоты. Накопив в составе ДНК достаточный объем генетического материала, не кодирующего никаких белковых молекул, но способного экспрессировать регуляторные РНК, и таким образом перейдя на новый тип регуляции экспрессии генов, одноклеточные эукариоты быстро дали начало всему разнообразию сложнейших многоклеточных организмов на планете Земля [80, 81].

Естественно, биогенез (симбиогенез как частный случай) первоначально производит впечатление явного нарушения второго закона термодинамики, поскольку переход от неживого к живому воспринимается как переход к более упорядоченному состоянию, т. е. как уменьшение энтропии. Поэтому для объяснения феномена появления жизни на Земле, «молниеносного» с любой точки зрения, привлекаются гипотезы креационизма, панспермии и т. п. Но биогенез (сибиогенез как частный случай) предстает как естественное и закономерное явление, если рассматривать понятие «энтропия» с математической точки зрения: энтропия есть произведение числа микросостояний, которые возможны в имеющемся макроскопическом состоянии, на логарифм этого числа (принцип Больцмана, 1877 г.). То есть появление неорганических и органических химических соединений, биомакромолекул, простейших и более сложных форм жизни никак не связано с нарушением фундаментальных законов Природы, поскольку на каждом этапе биогенеза обеспечивается возрастание числа вероятных микросостояний макрообъектов. Иными словами, возникновение и эволюция биологических систем — одно из наглядных (но трудно замечаемых) проявлений возрастания энтропии. И с удовлетворением следует согласиться с философской глубиной поэтически оформленной мысли М. В. Волькенштейна: «...в смене звездных поколений лишь энтропия — жизнь и свет» [82].

ЛИТЕРАТУРА

1. Margulis L., Dolan M. F., Guerrero R. The chimeric eukaryote: origin of the nucleus from the karyomastigont in amitochondriate protists // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2000. — Vol. 97 (13). — P. 6954–6959.
2. McFadden G. I. Primary and secondary endosymbiosis and the origin of plastids // J. Phycol. — 2001. — Vol. 37 (6). — P. 951–959.
3. Mereschkowsky K. S. Über Natur und Ursprung der Chromatophoren im Pflanzenreich // Biolog. Centralblatt. — 1905. — Vol. 25. — P. 593–604.
4. Мережковский К. С. Теория двух плазм как основа симбиогенеза, нового учения о происхождении организмов. — Казань: Типо-литогр. Импер. ун-та, 1909. — 97 с.
5. Schimper A. F. W. Über die Entwicklung der Chlorophyllkörper und Farbkörper // Bot. Zeitung. — 1883. — Vol. 41. — P. 105–114, 121–131, 137–146, 153–162.
6. Wallin I. E. The mitochondrial problem // American Naturalist. — 1923. — Vol. 57 (650). — P. 255–261.
7. Зеров Д. К. Очерки филогении бессосудистых растений. — Киев: Наукова Думка, 1972. — 315 с.
8. Хахина Л. Н. Проблемы симбиогенеза // Развитие эволюционной теории в СССР. — Л.: Наука, 1983. — С. 421–435.
9. Khakhina L. N. Concepts of symbiogenesis: historical and critical study of the research of Russian botanists. New Haven, CT: Yale University Press, 1992. — 177 p.
10. Ris H., Singh R. N. Electron microscope studies on blue-green algae // J. Biophys. Biochem. Cytol. — 1961. — Vol. 9 (1). — P. 63–80.
11. Stocking C., Gifford E. Incorporation of thymidine into chloroplasts of Spirogyra // Biochem. Biophys. Res. Comm. — 1959. — Vol. 1. — P. 159–164.
12. Маргелис Л. Роль симбиоза в эволюции клетки. — М.: Мир, 1983. — 352 с.
13. Margulis L., Fester R. (Eds.) Symbiosis as a source of evolutionary innovation: speciation and morphogenesis. Cambridge, MA: MIT Press, 1992. — 454 p.

14. Margulis L. Symbiosis in cell evolution: microbial communities in the Archean and Proterozoic eons. — 2nd ed. — N. Y.: W. H. Freeman, 1993. — 452 p.
15. Lee H.-C., Wei Y.-H. Mitochondrial role in life and death of the cell // J. Biomed. Sci. — 2000. — Vol. 7 (1). — P. 2–15.
16. Green D. R., Kroemer G. The pathophysiology of mitochondrial cell death // Science. — 2004. — Vol. 305 (5684). — P. 626–629.
17. Busch W. Verhandlungen artzlicher gesellschaften. — Berlin Klin. Wochenschr., 1886. — Vol. 5. — P. 137–138.
18. Coley W. B. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas with a report of ten original cases // Am. J. Med. Sci. — 1893. — Vol. 105. — P. 487–511.
19. Coley W. B. The treatment of inoperable sarcoma with mixed toxins of erysipelas and bacillus prodigiosus — immediate and final results in one hundred and forty cases // JAMA. — 1898. — Vol. 31. — P. 389–421.
20. Vaupel P., Schlenger K., Knoop C., Hockel M. Oxygenation of human tumors: evaluation of tissue oxygen distribution in breast cancer by computerized O₂ tension measurements // Cancer Res. — 1991. — Vol. 51 (12). — P. 3316–3322.
21. Dirckx A. E., Oude Egbrink M. G., Kuijpers M. J. et al. Tumor angiogenesis modulates leukocyte-vessel wall interaction *in vivo* by reducing endothelial adhesion molecule expression // Cancer Res. — 2003. — Vol. 63 (9). — P. 2322–2329.
22. Ohta A., Gorelik E., Prasad S. J. et al. A2A adenosine receptor protects tumor from antitumor T cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2006. — Vol. 103 (35). — P. 13132–13137.
23. Le Q. T., Shi G., Cao H. et al. Galectin-1: a link between tumor hypoxia and tumor immune privilege // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23 (35). — P. 8932–8941.
24. Agrawal N., Bettegowda C., Cheong I. et al. Bacteriolytic therapy can generate a potent immune response against experimental tumors // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — Vol. 101 (42). — P. 15172–15177.
25. Sieriq G., Cywes C., Wessels M. R., Ashbaugh C. D. Cytotoxic effects of streptolysin O and streptolysin S enhance the virulence of poorly encapsulated group A streptococci // Infect. Immun. — 2003. — Vol. 71 (1). — P. 446–455.
26. Bricher A. L., Carey V. J., Wessels M. R. Role of NADase in virulence in experimental invasive group A streptococcal infection // Infect. Immun. — 2005. — Vol. 73 (10). — P. 6562–6566.
27. Yoshida J., Takamura S., Nishio M. Characterization of a streptococcal antitumor glycoprotein (SAGP) // Life Sci. — 1998. — Vol. 62 (12). — P. 1043–1053.
28. Buchanan J. T., Simpson A. J., Aziz R. K. et al. DNase expression allows the pathogen group A Streptococcus to escape killing in neutrophil extracellular traps // Curr. Biol. — 2006. — Vol. 16 (4). — P. 396–400.
29. Cheng C.-M., Lu Y.-L., Chuang K.-H. et al. Tumor-targeting prodrug-activating bacteria for cancer therapy // Cancer Gene Therapy. — 2008. — Vol. 15 (6). — P. 393–401.
30. Vu N. H., Hong Y.-J., Choy H. E., Min J.-J. Molecular imaging and therapy of cancer with tumor targeting bacteria // 12th Annual Fall Symposium. — 2007. — Vol. 39 (2). — P. 13S–16S.
31. Dano K., Andreasen P. A., Grondahl-Hansen J. et al. Plasminogen activators, tissue degradation, and cancer // Adv. Cancer Res. — 1985. — Vol. 44. — P. 139–266.
32. Irigoyen J. P., Munoz-Canoves P., Montero L. et al. The plasminogen activator system: biology and regulation // Cell Mol. Life Sci. — 1999. — Vol. 56 (1–2). — P. 104–132.
33. Nagamine Y., Medcalf R. L., Munoz-Canoves P. Transcriptional and posttranscriptional regulation of the plasminogen activator system // Thromb. Haemost. — 2005. — Vol. 93 (4). — P. 661–675.
34. Duffy M. J. The role of proteolytic enzymes in cancer invasion and metastasis // Clin. Exp. Metast. — 1992. — Vol. 10 (3). — P. 145–155.
35. Friess H. Invasion and metastasis in pancreatic cancer // Mol. Canc. — 2003. — Vol. 2 (1). — P. 14–21.

36. Liotta L. A., Tryggvasson K., Garbisa S. et al. Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen // *Nature*. — 1980. — Vol. 284 (5751). — P. 67–68.
37. Taniguchi S., Iwamura T., Katsuki T. Correlation between spontaneous metastatic potential and type I collagenolytic activity in a human pancreatic cancer cell line (SUIT-2) and sublines // *Clin. Exp. Metast.* — 1992. — Vol. 10 (4). — P. 259–266.
38. Zorio E., Gilabert-Estelles J., Espana F. et al. Fibrinolysis: the key to new pathogenetic mechanisms. — 2008. — Vol. 15 (9). — P. 923–929.
39. Wang Y. The role and regulation of urokinase-type plasminogen activator receptor gene expression in cancer invasion and metastasis // *Med. Res. Rev.* — 2001. — Vol. 32 (21). — P. 146–170.
40. Reuning U., Sperl S., Kopitz C. et al. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR): development of antagonists of uPA/uPAR interaction and their effects *in vitro* and *in vivo* // *Cur. Pharm. Des.* — 2003. — Vol. 9 (19). — P. 1529–1543.
41. Andreasen P. A., Kjoller L., Christensen L., Duffy M. J. The urokinase-type plasminogen activator system in cancer metastasis: a review // *Int. J. Cancer*. — 1997. — Vol. 72 (1). — P. 1–22.
42. Graham C. H., Forsdike J., Fitzgerald C. J., Macdonald-Goodfellow S. Hypoxia-mediated stimulation of carcinoma cell invasiveness via upregulation of urokinase receptor expression // *Int. J. Cancer*. — 1999. — Vol. 80 (4). — P. 617–623.
43. Stephens R. W., Nielsen H. J., Christensen I. J. et al. Plasma urokinase receptor levels in patients with colorectal cancer: relationship to prognosis // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1999. — Vol. 91 (10). — P. 869–874.
44. Henic E., Borgfeldt C., Christensen I. J. et al. Cleaved forms of the urokinase plasminogen activator receptor in plasma have diagnostic potential and predict postoperative survival in patients with ovarian cancer // *Clin Cancer Res.* — 2008. — Vol. 14 (18). — P. 5785–5793.
45. Costantini V., Sidoni A., Devegilia R. et al. Combined overexpression of urokinase, urokinase receptor, and plasminogen activator inhibitor-1 is associated with breast cancer progression: an immunohistochemical comparison of normal, benign, and malignant breast tissues // *Cancer*. — 1996. — Vol. 77 (6). — P. 1079–1088.
46. Hildenbrand R., Schaaf A. The urokinase-system in tumor tissue stroma of the breast and breast cancer cell invasion // *Int. J. Oncol.* — 2009. — Vol. 34 (1). — P. 15–23.
47. Dano K., Behrendt N., Hoyer-Hausen G. et al. Plasminogen activation and cancer // *Thromb. Haemost.* — 2005. — Vol. 93 (4). — P. 676–681.
48. Sier C. F., Verspaget H. W., Griffioen G. et al. Plasminogen activators in normal tissue and carcinomas of the human oesophagus and stomach // *Gut*. — 1993. — Vol. 34 (1). — P. 80–85.
49. Bindal A. K., Hamomou M., Shi W. M. et al. Prognostic significance of proteolytic enzymes in human brain tumors // *J. Neurooncol.* — 1994. — Vol. 22 (2). — P. 101–110.
50. Ferrier C. M., Suci S., van Geloof W. L. et al. High tPA-expression in primary melanoma of the limb correlates with good prognosis // *Br. J. Cancer*. — 2000. — Vol. 83 (10). — P. 1351–1359.
51. Zacharski L. R., Ornstein D. L., Gabazza E. C. et al. Treatment of malignancy by activation of the plasminogen system // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2002. — Vol. 28 (1). — P. 5–18.
52. Черешнев В. А. Биологические законы и жизнеспособность человека: метод многофункциональной восстановительной биотерапии / В. А. Черешнев, А. А. Морова, И. Н. Рязина. — Пермь: Изд-во Пермской ГСХА, 2006. — 215 с.
53. Премия РАН за лучшие работы по популяризации науки 2004 года — А. А. Моровой, И. Н. Зямзиной, В. А. Черешневу // *Вестник РАН*. — 2004. — № 74 (11). — С. 1055.
54. Krzymanski M., Moller E., Bergstrom J. Cell-mediated and humoral immunity to Streptococcal cell wall antigenic extract in patient with glomerulonephritis and healthy controls // *Scand. J. Immunol.* — 1975. — Vol. 4 (3). — P. 295–302.
55. Reddy K. N. N., Markus G. Mechanisms of activation of human plasminogen by streptokinase // *J. Biol. Chem.* — 1972. — Vol. 247 (6). — P. 1683–1691.

56. Starr C. R., Engleberg N. C. Role of hyaluronidase in subcutaneous spread and growth of group A streptococcus // *Infect. Immunol.* — 2006. — Vol. 71 (1). — P. 40–48.
57. Madden J. C., Ruiz N., Caparon M. Cytolysin-mediated translocation (CMT): a functional equivalent of type III secretion in gram-positive bacteria // *Cell*. — 2001. — Vol. 104 (1). — P. 143–152.
58. Bricker A. L., Cywes C., Ashbaugh C. D., Wessels M. R. NAD⁺-glycohydrolase acts as an intracellular toxin to enhance the extracellular survival of group A streptococci // *Mol. Microbiol.* — 2002. — Vol. 44 (1). — P. 257–269.
59. Stollerman G. H., Dale J. B. The importance of the group A streptococcus capsule in the pathogenesis of human infections: historical perspective // *Clin. Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 46 (7). — P. 1038–1045.
60. Yasmineh W. G., Gray E. D. Streptococcal nucleases. V. Specificities of deoxyribonuclease action of the A, B, C, and D enzymes // *Biochem.* — 1968. — Vol. 7 (1). — P. 105–113.
61. Gray E. D., Yasmineh W. G. Streptococcal Nucleases. IV. Properties and specificities of the ribonuclease action of the B and D enzymes // *Biochem.* — 1968. — Vol. 7 (1). — P. 98–105.
62. Kiefer D., Halbert S. P. Purification of group C streptococcal extracellular antigens detected with naturally occurring human antibodies: isolation of streptokinase and two previously undescribed antigens // *Infect. Immun.* — 1976. — Vol. 13 (2). — P. 501–512.
63. Pawelek J. M. Tumor cell hybridization and metastasis revisited // *Melanoma Res.* — 2000. — Vol. 10 (6). — P. 507–514.
64. Pawelek J. M. Tumor cell fusion as a source of myeloid traits in cancer // *Lancet Oncol.* — 2005. — Vol. 6 (12). — P. 988–993.
65. Pawelek J. M., Chakraborty A., Lazova R. et al. Co-opting macrophage traits in cancer progression: a consequence of tumor cell fusion? // *Contrib. Microbiol.* — 2006. — Vol. 13. — P. 138–155.
66. Pawelek J. Viewing malignant melanoma cells as macrophage-tumor hybrids // *Cell Adhesion Migration*. — 2007. — Vol. 1 (1). — P. 2–6.
67. Зюганов В. В. Парадокс паразита, продлевающего жизнь хозяина. Как жемчужница выключает программу ускоренного старения у лосося // *Известия РАН. Серия биологическая*. — 2005. — № 4. — С. 435–441.
68. Karasawa T., Takasawa S., Yamakawa K. et al. NAD (+)-glycohydrolase from streptococcus pyogenes shows cyclic ADP-ribose forming activity // *FEMS Microbiol. Lett.* — 1995. — Vol. 130 (1–2). — P. 201–204.
69. Bricker A. L., Carey V. J., Wessels M. R. Role of NADase in virulence in experimental invasive group A streptococcal infection // *Infect. Immun.* — 2005. — Vol. 73 (10). — P. 6562–6566.
70. Плужников Н. Н., Ченур С. В., Сосюкин А. Е. и др. Этиловый алкоголь и алкоголизм: некоторые фундаментальные и прикладные проблемы // *Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины*. — СПб., 2006. — С. 158–192.
71. Sagan L. On the origin mitosing cells // *J. Theor. Biol.* — 1967. — Vol. 14 (3). — P. 255–277.
72. Lake J. A. Evidence for an early prokaryotic endosymbiosis // *Nature*. — 2009. — Vol. 460 (7258). — P. 967–971.
73. Rivera M. C., Lake J. A. The ring of life: evidence for a genome fusion origin of eukaryotes // *Nature*. — 2004. — Vol. 431 (7005). — P. 152–155.
74. Югай Г. А. Общая теория жизни. — М.: Мысль, 1985. — 256 с.
75. Малахов В. В. Великий симбиоз: происхождение эукариотной клетки // *В мире науки*. — 2004. — № 2. — С. 70–79.
76. Ueno Y., Yurimoto H., Yoshioka H. et al. Ion microprobe analysis of graphite from ca. 3, 8 Ga metasediments and carbon isotopic composition // *Geochim. Cosmochim. Acta*. — 2002. — Vol. 66 (7). — P. 1257–1268.
77. Tappan H. Possible eukaryotic algae (Bangiothricidae) among early proterozoic microfossils. *GSA Bulletin*. — 1976. — Vol. 87 (4). — P. 633–639.

78. *Kasting J. F.* The rise of atmospheric oxygen // *Science*. — 2001. — Vol. 239 (5531). — P. 819–820.
79. *Kasting J. F.* When methane made climate // *Sci. Am.* — 2004. — Vol. 291 (1). — P. 78–85.
80. *Mattic J. S.* The hidden genetic program of complex organisms // *Sci. Am.* — 2004. — Vol. 291 (4). — P. 60–67.
81. *Mattic J. S.* The functional genomics of noncoding RNA // *Science*. — 2005. — Vol. 309 (5740). — P. 1527–1528.
82. *Волькенштейн М. В.* Энтропия и информация. — М.: Наука, 1986. — 192 с.

ГЛАВА 10. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Эпителиальная выстилка желудочно-кишечного тракта представляет собой одну из самых обширных поверхностей организма млекопитающих, непосредственно контактирующих с объектами внешней среды. Длина пищеварительного тракта человека достигает 9 метров, а общая площадь слизистой оболочки кишечника составляет 250–400 м² [1]. Процесс пищеварения связан не только с поступлением необходимых для обеспечения жизнедеятельности нутриентов, но и с воздействием пищевых антигенов, вегетирующих микроорганизмов, бактериальных метаболитов и т. п. Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта контактирует с такими бактериальными продуктами как эндотоксины, сероводород, амины, фенолы и т. п. [2–7]. Присутствие в кишечнике большинства бактериальных токсинов и токсичных субстанций бактериального метаболизма детерминируется типом ферментативных процессов, которые, в свою очередь, зависят от профиля кишечной микробиоты, доступности и особенностей субстратов ферментации. Процесс продукции и абсорбции токсичных бактериальных метаболитов в желудочно-кишечном тракте получил определение — кишечная токсемия [8, 9]. И именно кишечную токсемию издавна связывали с формированием и проявлением дисбиотических состояний. Эмпирические наблюдения позволили Гиппократу еще за 400 лет до нашей эры утверждать: «...смерть находится в кишечнике», «...плохое пищеварение причина всех бедствий» [10, 11].

Микрофлора желудочно-кишечного тракта формирует микрэкосистему чрезвычайной сложности [12, 13]. До недавнего времени считалось, что микробное сообщество кишечника представлено 50 родами бактерий [14], в состав которых входит около 500 различных видов микроорганизмов [15]. Однако в последние годы методами молекулярно-генетического анализа показано, что диапазон разнообразия кишечной микрофлоры гораздо шире и включает около 40 000 различных видов бактерий [16]. Общее число обитающих в кишечнике взрослого человека микроорганизмов достигает 100 000 миллиардов (10¹⁴), что на порядок превышает численность эукариотических клеток макроорганизма [17]. Общая масса микрофлоры кишечника составляет 1,0–1,5 кг [18], а метаболизирующая способность кишечного микробиоценоза конкурирует с метаболическим потенциалом печени [19]. Композиция кишечной микробиоты высоко вариабельна [20] и изменяется в зависимости от особенностей диеты [21, 22], назначения антибактериальных препаратов [23] и под влиянием других факторов [24].

10.1. Диета и кишечная микрофлора

Сульфаты и сульфиты, содержащиеся в продуктах питания, стимулируют рост условно-патогенных микроорганизмов и/или способствуют увеличению продукции потенциально опасных бактериальных продуктов. В просвете толстой кишки млекопитающих обитают сульфат-редуцирующие граммотрицательные бактерии, относящиеся к родам *Desulfotomaculum*, *Desulfovibrio*, *Desulfobulbus*, *Desulfobacter* и *Desulfomonas*. Основными представителями сульфат-утилизирующих бактерий в желудочно-кишечном тракте человека являются микроорганизмы рода *Desulfovibrio*, на три четверти определяющие сульфат-восстанавливающую активность микрофлоры кишечника [25]. Сульфат-

редуцирующие бактерии восстанавливают сульфиты и сульфаты, используя их в качестве терминальных акцепторов электронов, до сульфидов [3] в процессе окислительной диссимиляции органических субстратов (короткоцепочечных жирных кислот) или молекул водорода, выделяющегося в ходе бактериальной ферментации [26]. В конечном итоге, данные микроорганизмы восстанавливают сульфаты и сульфиты до потенциально токсичного сероводорода. Токсические эффекты сероводорода проявляются при концентрации 50 мкМ (в толстом кишечнике при вегетировании сульфат-редуцирующих бактерий уровень H_2S может достигать 1 мМ [26, 73]). Токсичность H_2S обусловлена ингибированием митохондриальной цитохромоксидазы [27, 28] (ингибирование сопровождается деполяризацией митохондрий [29]), блокированием активности антиоксидантных ферментов каталазы и супероксиддисмутазы [30] и способностью данного токсиканта взаимодействовать с дисульфидными мостиками протеинов с образованием протеинперсульфитов [31]. Кроме того, в биосредах организма, взаимодействуя с ионами железа, сероводород образует сульфид железа, который с большей скоростью, чем ионы трехвалентного железа, катализирует трансформацию пероксида водорода в гидроксильный радикал [32]. Способность сероводорода повреждать электронотранспортные цепи митохондрий, ингибировать активность антиоксидантных ферментов, стимулировать продукцию прооксидантов и истощать пул внутриклеточного глутатиона, в конечном итоге, проявляется свободнорадикальным повреждением различных макромолекул, включая остатки азотистых оснований ДНК [33]. В общем спектре физиологических эффектов субтоксических уровней сероводорода значимо и то, что данный газообразный агент, обладая свойствами нейромодулятора, способен оказывать воздействие на стресс-лимитирующую активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [34].

Гиперпродукция сероводорода микрофлорой желудочно-кишечного тракта сопровождается снижением энергопотенциала, подавлением процессов биосинтеза в энтероцитах [35–37], нарушением барьерных свойств муцинового геля (расщепление дисульфидных связей с образованием протеинперсульфитов [31]) и утратой функциональной полноценности эпителиальной выстилки кишечника [3]. Сульфат-редуцирующие микроорганизмы прямо конкурируют с метаногенными бактериями за такие жизненно важные субстраты как водород и ацетат. В присутствии достаточного количества сульфатов и сульфитов сульфат-восстанавливающие бактерии способны полностью вытеснить метаногенов из состава кишечного микробиоценоза [38]. Фактор лимитирующий и определяющий вегетирование сульфат-редуцирующих микроорганизмов в составе кишечной микробиоты – количество сульфатов в пищевых продуктах, способных достигать просвета толстой кишки, поскольку эндогенные сульфаты не в состоянии покрыть метаболические потребности данных бактерий [39, 40]. Большое количество серосодержащих аминокислот находится в белках коровьего молока, сыров, куриных яиц, мышечной ткани животных и крестоцветных овощей (кочанная капуста, спаржевая капуста, цветная капуста, кольраби, кресс водяной, хрен, редис, репа, брюква, китайская капуста, горчичное семя). Употребление данных продуктов в избыточном количестве может вести к значительному увеличению продукции сероводорода в толстой кишке [35]. Соответственно, ограничение в диете перечисленных продуктов сопровождается уменьшением образования сероводорода в кишечнике [41].

Значимое влияние на кишечную микробиоту оказывает характер диетических предпочтений. Установлено, что если суточное потребление белков составляет около 100 г (типичная «западная диета»), то порядка 12 г протеина в непереваренном виде (48–51%) и в форме пептидов (20–30%) достигает толстой кишки [42, 43]. В просвете толстой кишки аминокислоты, пептиды и полипептиды, подвергаясь бактериальной ферментации, трансформируются в конечные продукты, включая потенциально опасные метаболиты – аммиак, амины, фенолы, сульфиды и индолы [44, 45]. Уровень продукции данных токсичных субстанций в толстой кишке тесно ассоциирован с объемом потребления протеинов [1, 46]. Высокое содержание белковых продуктов в диете индуцирует изменения экспрессии ферментативных активностей микрофлоры кишечника и спектра кишечной микробиоты (снижение содержания метаногенных микроорганизмов) [47–49]. Накапливается все больше доказательств того, что сероводород, продуцируемый кишечной микрофлорой в пессимальном количестве при микробиологическом дисбалансе, может быть вовлечен в этиопатогенез хронических воспалительных заболеваний толстой кишки и колоректальных злокачественных новообразований [35, 74]. В плане рассматриваемого вопроса интересна следующая феноменология. Среди населения экваториальной зоны Африканского континента случаи спорадического колоректального рака отмечаются весьма редко (<1 : 100 000). В отличие от этого, для афроамериканцев США характерна высокая заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований толстой кишки (65 : 100 000). Целенаправленный поиск причин столь разительного отличия позволил установить, что низкая заболеваемость колоректальным раком африканцев ассоциирована с особенностями диеты (низкий уровень потребления животных белков) и микробиологическими особенностями (преобладание метаногенной микрофлоры в кишечном микробиоценозе) [48, 75].

На фоне диеты с высоким содержанием моно- и дисахаридов замедляется кишечный транзит, изменяется спектр ферментативной активности кишечных микроорганизмов и увеличивается уровень желчных кислот в просвете толстой кишки [50]. Естественно, замедление пассажа кишечного содержимого увеличивает время воздействия потенциально токсичных субстанций на энтероциты, способствует их более полной абсорбции [51, 52]. В силу способности быстро включаться в метаболическую трансформацию, простые сахара утилизируются микрофлорой еще в восходящем отделе толстой кишки [53]. Отсутствие углеводов в дистальном отделе кишечника детерминирует использование кишечной микрофлорой в качестве пищевого субстрата защитного слоя муциновой слизи [55–57]. Утилизация условно-патогенной микрофлорой сульфатированных полисахаридов муцина является одной из причин возрастания энерготрат (на синтез одной молекулы муцина расходуется более 43 000 молекул АТФ [57]) и нарушения барьерной функции слизистой оболочки кишечника при тотальном парентеральном питании [58]. Кроме того, повышение уровня желчных кислот под влиянием простых сахаров ассоциировано с увеличением представленности в кишечной микробиоте микроорганизмов, утилизирующих холиевые кислоты в качестве пищевого субстрата [59].

Качественный и количественный состав диеты обеспечивает не только потребности макроорганизма в пластическом и энергетическом материале, но также представляет собой питательный субстрат для микрофлоры, населяющей пищеварительный тракт организма хозяина, поэтому роль пище-

вого фактора очевидна и ее трудно переоценить [60–62]. В экспериментах показано, что разнообразие видового состава фекальной микрофлоры связано как с эндогенными особенностями макроорганизма, так и с составом поступающей в желудочно-кишечный тракт пищи. В частности установлено, что встречаемость целого ряда представителей нормофлоры кишечника обусловлена практически равнозначным влиянием гено- и паратипических составляющих. То есть микробиологический фенотип кишечника определяется тропностью и/или способностью к адгезии микроорганизмов к определенным биологическим структурам биотопа и поддерживается (либо нарушается) внешними факторами [63]. При этом следует исходить из того, что генотипические характеристики макроорганизма предопределены с рождения, а алиментарный фактор отличается потенциальной динамичностью. Так, в условиях скудного и однообразного пищевого рациона наблюдается максимальная дисперсия содержания микроорганизмов различных видов, отсутствие межвидовых синергических связей и наличие в составе кишечного микробиома условно-патогенных бактерий. При увеличении разнообразия пищевого рациона (при добавлении растительной клетчатки – крестоцветных, яблок) частота встречаемости и уровень индигенной микрофлоры в кишечном содержимом достигают 100% на фоне отсутствия условно-патогенных бактерий (стафилококки и кандиды). Дальнейшее повышение разнообразия пищевого рациона приводит не только к более выраженному нарастанию удельного содержания индигенной микрофлоры в фекалиях, но и высокой встречаемости стафилококков и кандид (более 80% случаев при $p < 0,001$). Таким образом, умеренно разнообразный пищевой рацион индуцирует состояние эубиоза, а скудные и излишне разнообразные диеты приводят к появлению микробиологических признаков дисбактериоза в 100 и 90% случаев соответственно [68].

Минеральный состав диеты также способен изменять профиль кишечного микробиоценоза. Например, недостаток алиментарного кальция (как и его избыток) оказывает выраженное неблагоприятное влияние на микробный пейзаж просвета толстой кишки, иногда сравнимый по силе с воздействием антибактериальных препаратов [64]. Хроническое употребление этилового алкоголя вызывает не менее впечатляющий микробиологический дисбаланс в желудочно-кишечном тракте посредством стимулирования роста грамотрицательной микрофлоры [65] (в том числе и в тонком кишечнике [66]) и изменения композиции мукоза-ассоциированной микробиоты [67]. Здесь следует обратить внимание на своеобразный порочный круг – микробиологический дисбаланс сопровождается нарушением бактериальной продукции субстанций, обладающих способностью модулировать психоэмоциональный статус человека, что формирует потребность в экзогенных психомодуляторах, одним из которых является этиловый алкоголь. А употребление алкогольных напитков усугубляет и консервирует микробиологический дисбаланс, поддерживая зависимость от психомодуляторов. По нашему мнению, именно это определило беспрецедентный рост алкоголизма и наркоманий с момента широкого внедрения в медицинскую практику антибактериальных средств.

Стафилококки – нетипичные для кишечного микробиоценоза микроорганизмы, их относят к группе транзитных (условно-патогенных) представителей микрофлоры. Обнаружение стафилококков в фекалиях является

маркером дисбиотического состояния [69]. В качестве природных экологических ниш для стафилококков в организме человека служат кожные покровы, передние отделы носовых ходов; с определенной частотой в норме они обнаруживаются в ротоглотке, на миндалинах, а также в зонах воспаления при стоматологических и ЛОР-инфекциях [70, 71]. Естественно, при наличии источника инфекции в ротовой полости или ЛОР-органах определенное количество бактерий может поступать в желудок. До последнего времени ответ на вопрос о влиянии перорально поступающих стафилококков на микробиологию желудочно-кишечного тракта оставался открытым из-за отсутствия внимания к данной проблеме. Однако относительно недавно в эксперименте установлено, что определенная часть (около 1%) из оказавшихся в желудке стафилококков как в норме, так и при дисбиозе способна преодолевать естественный бактерицидный барьер желудка и колонизировать биотопы кишечника. Даже однократное поступление стафилококков в желудочно-кишечный тракт приводит к появлению данного микроорганизма в фекальных массах, пристеночном муцине всех отделов кишечника и сопровождается изменением видового, количественного состава пристеночной микробиоты, появлением кандид в кишечном содержимом. Таким образом, симбионтная микрофлора, призванная обеспечивать колонизационную резистентность, не в состоянии сохранить микробиологическое равновесие при обильном пероральном поступлении стафилококков. Вероятно, в ряде случаев микробиологический дисбаланс желудочно-кишечного тракта может быть ассоциирован со стафилококковой инфекцией ЛОР-органов, верхних дыхательных путей или пародонта [72].

10.2. Антибиотики и кишечная микробиота

Антибиотики – наиболее частая и значимая причина глубоких изменений в составе кишечной микробиоты [76–78]. Потенциал возмущающего воздействия антибактериальных агентов на симбионтный микробиоценоз определяется спектром бактерицидной и бактериостатической активности препаратов [79], особенностями их фармакокинетики [78], величиной дозовой нагрузки [80] и длительностью курсового назначения [79]. Относительно спектра активности антибактериальных средств можно утверждать, что антибиотики, обладающие бактериостатическими и бактерицидными эффектами как против грамположительных, так и против грамотрицательных микроорганизмов, оказывают более выраженное воздействие на кишечный микробиоценоз в сравнении с селективно действующими препаратами [76, 78].

Из всех фармакокинетических характеристик антибактериальных средств наиболее значимы, в плане их влияния на кишечный микробиоценоз, показатели кишечной абсорбции и экскреции препаратов. Именно эти фармакокинетические параметры определяют уровень антибактериального средства в просвете кишечника и, следовательно, микробиологические последствия его применения [76, 80]. Действительно, пероральное назначение антибиотиков, полностью или в значительной степени абсорбирующихся в тонком кишечнике, будет оказывать минимальное влияние на микрофлору толстой кишки в сравнении с плохо резорбирующимися антибактериальными препаратами. Парентеральное введение антибактериальных средств не исключает их влияния на состав кишечной микрофлоры, если они секретируются в активной форме в составе слюны, желчи или кишечной муциновой слизи [81, 82].

Таблица 10.1

Влияние некоторых антибиотиков на микрофлору
желудочно-кишечного тракта [по 1]

Антибактериальный агент	Влияние на			Появление резистентных штаммов	Срок нормализации микрофлоры
	<i>Enterobacteria</i>	<i>Enterococci</i>	<i>Anaerobic bacteria</i>		
Ampicillin	↓↓	↓↓	↓↓	+	Не установлен
Ampicillin/Sulbactam	↓	↓	↓	+	14 дней
Amoxicillin	↓	↓	↓	+	Не установлен
Amoxicillin/Clavulanic acid	-	-	-	+	Не установлен
Azlocillin	↓	↓	↓	+	Не установлен
Aztreonam	↓↓	↑	-	+	14 дней
Bacampillicin	-	-	↓	-	Не установлен
Cefaclor	-	-	-	+	7 дней
Cefaloridine	-	-	-	-	Не установлен
Cefazolin	-	-	-	+	Не установлен
Cefbuperazone	↓↓	↓	↓↓	-	28 дней
Cefixime	↓↓	↓	↓↓	+	14 дней
Cefmenoxime	↓	-	-	+	Не установлен
Cefoperazone	↓↓	↓↓	↓	+	Не установлен
Cefotaxime	↓	↓	-	-	Не установлен
Cefotetan	↓	↑	↓	+	Не установлен
Cefotiam	↓	-	-	+	Не установлен
Cefoxitin	↓	↑	↓	+	Не установлен
Ceftazadime	↓	-	-	-	Не установлен
Ceftizoxime	↓	-	-	+	Не установлен
Ceftriaxone	↓↓	↓↓	↓	+	Не установлен
Cephadrine	-	-	-	-	Не установлен
Cephrocidle	↑	↓	-	+	4 дня
Ciprofloxacin	↓↓	↓↓	↓	-	7 дней
Clindamycin	-	↑	↓↓	+	14 дней
Doxycycline	↓	↓	-	+	Не установлен
Enoxacin	↓↓	-	-	-	14 дней
Erythromycin	↓	↓	↓	+	Не установлен
Imipenem/cilastatin	↓↓	↓↓	↓↓	-	14 дней
Lomefloxacin	↓↓	-	-	-	21 день
Metronidazole	-	-	-	-	Не установлен
Moxalactam	↓↓	↑	↓↓	+	14 дней
Norfloxacin	↓↓	-	-	-	14 дней
Ofloxacin	↓↓	↓	-	-	
Pefloxacin	↓↓	-	-	-	Не установлен

Окончание таблицы 10.1

Phenoxymethylpenicillin	-	-	-	-	14 дней
Piperacillin	↓	↓	↓	-	Не установлен
Pivampicillin	-	-	-	+	Не установлен
Pivmecillinam	↓↓	↑	↓	+	Не установлен
Talampicillin	↑	-	-	+	Не установлен
Temocillin	↓↓	-	-	-	Не установлен
Tetracycline	-	-	-	+	Не установлен
Ticarcillin/Clavulanic acid	↓	↑	↓	-	Не установлен
Tinidazole	-	-	-	-	Не установлен

Примечания: ↓↓ – выраженная супрессия (> 4 log 10 CFU/g); ↓ – мало- и средневыраженная супрессия (2–4 log 10 CFU/g); ↑ – увеличение числа микроорганизмов в период терапии; «+» – положительное влияние; «-» – незначительное влияние.

Данные, представленные в табл. 10.1, получены при проведении клинических испытаний с участием здоровых добровольцев. Возможно, что микробиологический дисбаланс со стороны кишечника будет более выраженным при повторных курсах антибиотикотерапии и у лиц с нарушениями иммунного статуса.

Как долго сохраняются микробиологические нарушения после курсового назначения антибиотиков? До последних лет внятного ответа на данный вопрос не было. И лишь относительно недавно при проведении эпидемиологических исследований установлено, что у лиц прошедших курс антибиотикотерапии уровень сывороточного энтеролактона оставался достоверно ниже контрольных значений на протяжении 16 месяцев [83]. Поскольку уровень энтеролактона и энтеродиола – производных фитоэстрогенов семейства лигнанов, основным представителем которых является секоизоларицирезинол (SECO) [84, 85] – в сыровотке крови зависит от конверсии симбионтными бактериями растительных лигнанов в толстой кишке, постольку он отражает состояние кишечного микробиоценоза (рис. 10.1) [86–89].

Так, было впервые доказательно продемонстрировано, что антибиотик-индуцированное дисбиотическое состояние – не кратковременное явление, как представлялось ранее, а длительно существующее нарушение кишечного микробиоценоза. Важно, что негативная корреляционная связь между уровнем сывороточного энтеролактона и курсовой антибиотикотерапией имеет клиническую значимость: высокий уровень сывороточного энтеролактона ассоциирован со снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [90, 91] и уменьшением риска рака молочной железы [92–94]. Такая биологическая активность энтеролактона и энтеродиола, вероятно, обусловлена их свойствами агонистов-антагонистов рецепторов эстрогенов [95–97], способностью гасить свободнорадикальные реакции, ингибировать активность некоторых ферментов [98, 99] и модулировать функциональное состояние иммунокомпетентных клеток [100].

Последствия антибиотик-индуцированных нарушений микробиологического баланса в желудочно-кишечном тракте негативно отражаются на состоянии здоровья человека и могут проявляться:

– стимулированием вегетирования грибковой микрофлоры и *Clostridium difficile*, что часто сопровождается антибиотик-ассоциированным диарейным синдромом [101–106];

– снижением уровня продукции короткоцепочечных жирных кислот микрофлорой кишечника, необходимых для поддержания барьерной целостности слизистой оболочки ЖКТ [107, 108], оптимального кровоснабжения кишечника [108, 109], поддержания абсорбционной способности тонкого [110–113] и толстого кишечника [108, 114, 115];

– уменьшением колонизационной резистентности и возрастанием восприимчивости к воздействию патогенной микрофлоры [106, 108];

– снижением профилактико-терапевтической эффективности лекарственных трав и фитоэстроген-содержащих продуктов питания [83, 116, 117], поскольку лечебная эффективность многих диет зависит от ферментативской трансформации, осуществляемой симбионтной микрофлорой, биологически инертных соединений в их физиологически активные формы. В этом процессе, по-видимому, лидирующую роль играют гликозидазы симбионтов, так как многие потенциально биоактивные компоненты растений поступают в ЖКТ в виде прекурсоров-гликозидов [118].

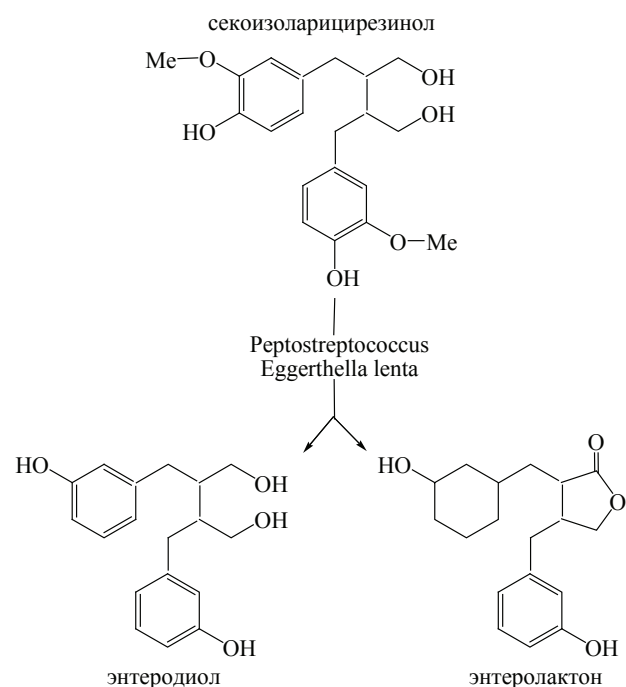


Рис. 10.1. Бактериальная конверсия фитоэстрогена в активные формы

Все сказанное о роли антибактериальных средств в формировании микробиологических последствий еще раз призвано обратить внимание специалистов на необходимость назначения антибиотиков строго по показаниям и только тех из них, и в тех дозах, способах введения, при которых в наименьшей степени страдает симбионтная микробиота [119, 120].

10.3. Стресс и кишечный микробиоценоз

Еще в 1833 году американский военный хирург William Beaumont, оказывая помощь Alexis St. Martin с фистулой желудка после огнестрельного ранения из мушкета, обнаружил и описал, что сильные эмоциональные переживания (страх, гнев) оказывают выраженное влияние на секрецию кислоты в желудке [121]. Многие из нас ощутили влияние стрессовых факторов на систему пищеварения. И это влияние, соответственно силе и длительности воздействия стрессора, может быть весьма разрушительным. По данным J. Heinkelein, острые гастродуоденальные язвы у раненых были описаны еще древнеримским врачом-энциклопедистом Авлом Корнелием Цельсом [122]. В 1772 году John Hunter при посмертном исследовании обнаружил множество поверхностных дефектов слизистой оболочки проксимального отдела желудка у шести пострадавших с черепно-мозговой травмой и у повешенного по решению суда [123]. Часто острые язвы желудочно-кишечного тракта образуются у больных в раннем послеоперационном периоде [124, 125], особенно у лиц пожилого и старческого возраста [126–128].

Роль хронического стресса, как этиологического фактора в формировании дисфункций желудочно-кишечного тракта установлена как в отношении человека [129–133], так и млекопитающих [134–137]. В условиях стресса изменяется моторика кишечника, проницаемость слизистого барьера и секреция различных ионов в просвет кишечной трубки [130, 131, 138–140], наблюдается уменьшение массы тела, набухание митохондрий эпителиоцитов и дегрануляция тучных клеток кишечной стенки [134], определяется увеличение показателей бактериально-эпителиальной адгезии и проницаемости эпителиального барьера для микроорганизмов, опустошение бокаловидных клеток [141]. Хронический стресс сопровождается подавлением кислотной секреции в желудке [142], стимулированием продукции бикарбоната в двенадцатиперстной кишке [143] и уменьшением экспрессии секреторного иммуноглобулина А, блокирующего бактериально-эпителиальную адгезию и обеспечивающего элиминацию нерезидентных микроорганизмов [24, 144–147].

Столь выраженные стресс-индуцированные изменения со стороны желудочно-кишечного тракта, естественно, не могут не сопровождаться микробиологическим дисбалансом в кишечнике. В частности, в условиях психоэмоционального стресса (отъем 6–9-месячных детенышей макак-резус от матери) наблюдаются глубокие изменения спектра индигенной кишечной микрофлоры уже через несколько дней после начала эксперимента [137]. Психоэмоциональный стресс оказывал существенное влияние на микробиологический статус советских космонавтов (табл. 10.2).

Таблица 10.2

Стресс-ассоциированные изменения микрофлоры желудочно-кишечного тракта советских космонавтов [146]

Вид деятельности	<i>L. acidophilus</i> , log/мл	<i>L. casei</i> , log/мл	<i>L. plantarum</i> , log/мл
Подготовка к полету	4,0	3,5	2,6
Кратковременный полет	1,7	0	0,5
Длительный полет	2,9	0	0

Это влияние проявлялось уменьшением содержания в фекальных массах *Bifidobacteria* и *Lactobacillus*, значительным снижением продукции муцина и уровня кислых мукополисахаридов в муциновой слизи [24, 146]. Кроме того, у космонавтов после длительных полетов имело место снижение колонизационной резистентности, что проявлялось увеличением представленности в составе кишечной микробиоты нерезидентных микроорганизмов. По мнению некоторых исследователей, именно подавление экспрессии муцина и кислых мукополисахаридов, блокирующих адгезию условно-патогенных микроорганизмов к эпителиоцитам кишечника, ответственно за избыточное вегетирование в кишечнике нерезидентной микрофлоры [148]. Не менее значимо в обеспечении нефизиологической колонизации кишечника потенциально-патогенной микрофлорой и стресс-индуцированное подавление экспрессии IgA [24, 146]. При этом следует заметить, что экспрессия IgA в кишечнике подавляется очень быстро после воздействия стрессорного фактора [145] и находится в отрицательной корреляционной связи с уровнем норадреналина [147].

Таким образом, вероятно, стимуляция активности симпатической нервной системы под влиянием стресс-индуцирующих стимулов сопровождается подавлением локальной иммунной защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, что создает условия для вегетирования условно- и патогенной микрофлоры. Изменение спектра кишечного микробиоценоза установлено и при психоэмоциональных состояниях (страх, гнев), сопровождающихся увеличением уровня адреналина в крови [59, 144]. В экспериментах *in vitro* убедительно показано, что прямой стимулирующей рост условно-патогенной микрофлоры активностью обладает целый ряд нейrogормонов, нейротрансмиттеров: норадреналин, адреналин, дофамин, дофа, изопротеренол [149, 150] и катехолов растительного происхождения (хлорогеновая, кофеиновая и таниновая кислоты). Модулирующее влияние перечисленных физиологически активных соединений на кишечную микрофлору проявляется при концентрациях, эквивалентных уровню данных соединений в крови [151]. Существенно, что катехоламины не только стимулируют рост условно-патогенных бактерий, но и обеспечивают драматическое изменение их фенотипа, побуждая микроорганизмы экспрессировать факторы вирулентности [152]. Следует подчеркнуть, что норадреналин не утилизируется микрофлорой в качестве пищевого субстрата, а играет роль сигнальной молекулы [153, 154], модулирующей не только экспрессию факторов вирулентности, но и бактериальных сигнальных молекул (автоиндукторов), стимулирующих рост других грамотрицательных микроорганизмов [155, 156].

Желудочно-кишечный тракт обладает обильно представленной адренергической иннервацией, в обеспечении функционирования которой в качестве медиатора принимает участие норадреналин. Из общего количества катехоламинов, синтезируемых в организме, до 45–50% продуцируется в мезентериальных органах со скоростью 15,5 нМ/мин [157, 158]. Поэтому в тканях органов брюшной полости уровень норадреналина в условиях стресса, вероятно, может быть достаточно высоким, чтобы обеспечить его транспорт по градиенту концентрации в просвет кишечника [159, 160]. Существование такого транспорта убедительно продемонстрировано на примере серотонина [161]. Стресс-ассоциированное возрастание уровня норадреналина в тканях органов брюшной полости, по-видимому, может быть обусловлено стресс-индуцированным увеличением активности тирозингидроксилазы — энзима, лимитирующего скорость синтеза данного нейротрансмиттера [162].

В наших исследованиях влияния хронического (в течение двух месяцев ежедневно) высокоинтенсивного импульсного шума ($L_{\max} = 150$ дБ и 120 дБ, $t = 15$ мин, $N = 2000$, длительность импульса = 5 мс) на количественный и качественный состав микрофлоры толстого кишечника крыс выявлена драматическая динамика профиля кишечной микробиоты в условиях воздействия данного стресс-индуцирующего фактора. Хроническое воздействие высокоинтенсивного шума с пиковым уровнем звукового давления 150 дБ приводило к резкому нарушению микробиоценоза толстого кишечника (табл. 10.3). Как видно из приведенных данных, у 60% животных, обследованных сразу после окончания воздействия стресс-фактора, по сравнению с контролем, перестали высеваться клостридии, у 50% — бактериоиды, пептострептококки и зубактерии, у 40% — энтерококки и бифидобактерии.

Кроме того, на фоне снижения у 95% животных количества лактозоположительных кишечных палочек до 10^3 – 10^4 КОЕ/г, у 60% биологических моделей появились в количестве 10^3 – 10^4 КОЕ/г лактозоотрицательные штаммы *E. coli*, у 60% — повысилось до 10^5 – 10^8 КОЕ/г общее количество стафилококков, у 50% — снизилось до 10^4 – 10^5 КОЕ/г общее количество лактобактерий, а у 10% крыс появились в количестве 10^8 КОЕ/г дрожжеподобные грибы рода *Candida*. При обследовании животных через 14 суток после окончания воздействия высокоинтенсивного шума с пиковым уровнем звукового давления 150 дБ установлено, что выявленные микрoэкологические нарушения в основном сохранились, а изменения со стороны строго анаэробной микрофлоры усугубились — бактериоиды, зубактерии и клостридии перестали выделяться у 65–75% экспериментальных биологических моделей.

Как видно из приведенных в табл. 10.3 данных, динамика состава кишечной микрофлоры под влиянием хронического высокоинтенсивного шума с пиковым уровнем звукового давления 120 дБ была не менее впечатляющей. У 100% животных, обследованных сразу после окончания воздействия, перестали выделяться клостридии, у 80% — энтерококки, у 70% — бактериоиды и пептострептококки, у 50% — бифидобактерии, у 40% — зубактерии и у 30% — лактозоположительные кишечные палочки.

Таблица 10.3

Изменение состава микрофлоры толстого кишечника крыс в результате хронического воздействия высокоинтенсивного импульсного шума с пиковым уровнем звукового давления 150 дБ

Вид микроорганизмов	Выявляемость (в %) и диапазон количества микроорганизмов (КОЕ, log) в 1 г содержимого толстого кишечника крыс	
	до воздействия	сразу после воздействия
Бифидобактерии	8–10 (100%)	6–8 (60%), 0 (40%)
Лактобактерии	7–8 (100%)	7–8 (50%), 4–5 (50%)
Бактероиды	7–8 (95%)	4–5 (50%), 0 (50%)
Пептострептококки	5–8 (90%)	4 (50%), 0 (50%)
Зубактерии	7–9 (95%)	7 (50%), 0 (50%)
Клостридии	+ (100%)	+ (40%), 0 (60%)
Кишечные палочки (КП):		
КП (лактоза +)	5–6 (100%)	3–4 (95%), 6 (5%)
КП (лактоза –)	0 (95%)	0 (40%), 3–4 (60%)
КП (гемолиз +)	0 (100%)	0 (100%)

Окончание таблицы 10.3

Вид микроорганизмов	Выявляемость (в %) и диапазон количества микроорганизмов (КОЕ, log) в 1 г содержимого толстого кишечника крыс	
	до воздействия	сразу после воздействия
Протеи	4-5 (90%)	3 (10%), 0 (90%)
Другие энтеробактерии	0 (100%)	0 (100%)
Всего стафилококков	3-4 (60%)	5-8 (60%), 3-4 (30%)
Золотистый стафилококк	0 (100%)	0 (100%)
Энтерококки	6-8 (90%)	6-8 (40%), 0 (40%)
Аэробные бациллы	6-8 (90%)	6-7 (70%), 0 (20%)
Дрожжеподобные грибы	0 (100%)	0 (90%), 8 (10%)

Кроме того, на фоне снижения у 60% животных количества лактозоположительных кишечных палочек до 10^3 - 10^4 КОЕ/г, у 30% биологических моделей появились в количестве 10^3 - 10^4 КОЕ/г лактозоотрицательные *E. coli*, у 40% животных повысилось до 10^5 - 10^6 КОЕ/г общее количество стафилококков и у 50% крыс снизилось до 10^5 - 10^6 КОЕ/г общее количество лактобактерий. При обследовании животных через 14 суток после окончания воздействия высокоинтенсивного шума с пиковым уровнем звукового давления 120 дБ обнаружено, что выявленные нарушения микробиоценоза кишечника в основном сохранились, а изменения со стороны строго анаэробной микрофлоры стали еще более глубокими — бактероиды и бифидобактерии перестали выявляться уже у 75% животных.

Следует подчеркнуть, что при исследовании штаммов *E. coli*, подвергнутых воздействию высокоинтенсивных шумов, свойств, отличающихся от характеристик контрольных штаммов, не было выявлено ни в одном случае. То есть описанные выше нарушения микробиоценоза кишечника не вызваны прямым повреждающим действием высокоинтенсивных шумов на микрофлору желудочно-кишечного тракта.

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о чрезвычайно жестком воздействии высокоинтенсивных шумов (как стресс-индуцирующего фактора) на организм экспериментальных биологических моделей, что приводит к глубоким и стойким нарушениям микробиоценоза кишечника.

При проведении специального морфологического и гистохимического исследования у животных, подвергнутых воздействию высокоинтенсивных импульсных шумов, отмечали изменения cito- и гистоархитектоники слизистой оболочки толстой кишки. Значимо сокращалась глубина крипт. На поперечных разрезах кишки регистрировали большое количество замкнутых профилей, что свидетельствует об изменениях ориентации крипт. При гистологическом исследовании выявлено, что в большинстве случаев общая структура эпителия не подвергалась существенным изменениям. Однако размеры большинства клеток изменились. В частности, их продольный размер значительно сократился, при этом отмечалось уплощение эпителиальной выстилки. Вместе с тем продольный размер клеток заметно доминировал над поперечным, а ядра из округлых стали вытянутыми и ориентированными по продольной оси энтероцитов. Количество клеток в криптах оставалось неизменным (табл. 10.4).

Таблица 10.4

Изменение состава микрофлоры толстого кишечника крыс в результате хронического воздействия высокоинтенсивного импульсного шума с пиковым уровнем звукового давления 120 дБ

Вид микроорганизмов	Выявляемость (в %) и диапазон количества микроорганизмов (КОЕ, log) в 1 г содержимого толстого кишечника крыс	
	до воздействия	сразу после воздействия
Бифидобактерии	8-10 (100%)	6-7 (40%), 0 (50%)
Лактобактерии	7-8 (100%)	7-8 (20%), 5-6 (50%)
Бактероиды	7-8 (95%)	7 (10%), 0 (70%)
Пептострептококки	5-8 (90%)	3-5 (20%), 0 (70%)
Эубактерии	7-9 (95%)	6-7 (50%), 0 (40%)
Клостридии	+ (100%)	0 (100%)
Кишечные палочки (КП):		
КП (лактоза +)	5-6 (100%)	3-4 (60%), 0 (30%)
КП (лактоза -)	0 (95%)	0 (70%), 3-4 (30%)
КП (гемолиз +)	0 (100%)	0 (100%)
Протеи	4-5 (90%)	0 (100%)
Другие энтеробактерии	0 (100%)	5-6 (80%), 4 (20%)
Всего стафилококков	3-4 (60%)	5-6 (40%), 3 (20%)
Золотистый стафилококк	0 (100%)	0 (100%)
Энтерококки	6-8 (90%)	5 (10%), 0 (80%)
Аэробные бациллы	6-8 (90%)	6-7 (50%), 0 (50%)
Дрожжеподобные грибы	0 (100%)	0 (90%), 7 (10%)

При морфологическом исследовании слизистой оболочки толстой кишки подопытных животных отмечены нарушения дифференцировки клеток крипт. Так, в части структур камбиального слоя отмечены в большом количестве зрелые светлоядерные клетки, а темноядерные формы уже содержали оформленный секрет. В других криптах количество камбиальных элементов было значительно увеличенным, а темноядерные энтероциты оказывались продвинутыми в более люминальные отделы крипт.

Кроме того, в кишечнике животных, подвергнутых воздействию физического стресс-фактора, значимо снижалось слизеобразование и количество активно функционирующих бокаловидных клеток. В части бокаловидных клеток отмечалось даже набухание и разрушение ядер. На фоне венозного полнокровия и стаза форменных элементов крови усиливалась лейкоцитарная инфильтрация слизистой оболочки кишечника. В препаратах, окрашенных гематоксилин-эозином, отмечали дисхромиию и вакуолизацию нейронов подслизистого и мышечно-кишечного сплетений. По-видимому, дистрофические изменения в слизистой оболочке кишки ассоциированы с нарушением механизмов местной нервной регуляции.

При гистохимическом исследовании слизистой оболочки толстого кишечника подопытных животных установлено, что воздействие высокоинтенсивного импульсного шума вызывает снижение уровня РНК в цитозоле энтероцитов (табл. 10.5), что свидетельствует о нарушении процессов синтеза белка.

Таблица 10.5

Результаты гистохимического определения уровня РНК и активности ЛДГ и СДГ в цитоплазме эритроцитов толстой кишки крыс после воздействия высокоинтенсивного импульсного шума

Показатель	Значение показателя, ед. опт. плотности	
	контрольная группа	подопытная группа
Активность СДГ	0,571±0,024	0,789±0,017*
Активность ЛДГ	0,654±0,027	0,692±0,021
Концентрация РНК	0,745±0,076	0,475±0,052*

* Различие с контролем достоверно при $p \leq 0,05$.

При гистохимическом определении активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) эритроцитов слизистой оболочки толстой кишки у животных контрольной группы выявлено равномерное распределение гранул диформаза. По оптическим показателям соотношение активностей ферментов было близким к единице. В то же время у животных подопытной группы при окраске препаратов солями тетразолия для выявления активности СДГ отмечали скопление гранул на базальном полюсе клеток. В части эритроцитов активность СДГ доминировала над активностью НАДН-зависимого анаэробного фермента, что может быть обусловлено дефицитом НАДН. По нашему мнению, дефицит НАДН в эритроцитах толстой кишки при дисбиотических состояниях может быть ассоциирован с дефицитом короткоцепочечных жирных кислот как субстрата окисления.

Таким образом, при морфологическом и гистохимическом исследовании слизистой толстой кишки крыс, подвергнутых хроническому воздействию стресс-индуцирующего фактора (высокоинтенсивного импульсного шума) выявлено изменение метаболических процессов в эритроцитах, снижение слизееобразования и количества активно функционирующих бокаловидных клеток, изменение архитектоники слизистой оболочки толстой кишки. Все это, по-видимому, может приводить к нарушению микробно-тканевых взаимоотношений и способствовать изменению условий колонизации симбионтной микрофлорой данного биотопа.

Известно, что при хроническом стрессе изменяется фосфолипидный состав и спектр гликоконъюгатов (увеличивается содержание сиаловой кислоты, гексозамина, но уменьшается уровень фукозы) цитоплазматических мембран эритроцитов [280]. Однако нет сведений о динамике экспрессии гликоконъюгатов в пост-стрессовый период и неизвестно насколько системно проявляется эта стресс-индуцированная реакция. Динамику экспрессии гликанов изучали используя набор стандартных препаратов лектинов, обладающих разной углеводной специфичностью, определяя лектин-связывающую способность гликоконъюгатов эритроцитов крыс, подвергшихся хроническому воздействию высокоинтенсивного импульсного шума. Лектин-связывающая активность эритроцитарных мембран определялась как значение разведения раствора лектина (1 мг/л), при котором еще выявлялась гемагглютинация, т. е. как титр агглютинации.

Как видно из представленных в табл. 10.6 данных, в условиях хронического воздействия стресс-индуцирующего фактора значительно изменяются лектин-связывающие свойства эритроцитарных мембран. Наиболее существенно

уменьшался титр гемагглютинации лектинов PNA, VAL и L4889, что можно рассматривать как свидетельство изменения спектра гликоконъюгатов эритроцитарных мембран в условиях эксперимента. И, по-видимому, изменение экспрессии гликанов может быть одной из причин нарушения колонизационной резистентности и формирования микробиологического дисбаланса. Следует отметить, что, как и микробиологические нарушения, изменения лектин-связывающих свойств эритроцитов имели стойкий характер и по прошествии двух недель после окончания стресс-индуцирующих воздействий не претерпели обратной динамики, даже в виде тенденции.

Таблица 10.6

Динамика лектин-связывающей активности эритроцитов крыс при хроническом стрессе

Лектин (источник)	Углеводная специфичность	Титр гемагглютинации		
		контроль	стресс	14 сут после стресса
PSA (горох)	α -D-манноза, D-глюкоза [163], D-фруктоза [165]	128	64	32
SNA (бузина)	Сиаловая кислота [166]	256	128	128
WGA (пшеница)	N-ацетил-D-глюкозамин [166], сиаловая кислота [167]	128	64	64
PNA (арахис)	β -D-галактоза, D-лактоза, D-глюкоза [167]	1024	16	8
VAL (омела)	D-галактоза, сиаловая кислота [168]	1024	32	16
L4889 lectin (дрок)	L-фукоза	256	16	16

Динамика лектин-связывающих свойств эритроцитарных мембран в условиях хронического стресса свидетельствует о системном характере стресс-индуцированных изменений в организме (табл. 10.6). Такие изменения фенотипа клеток, в основе которых находится модулирование экспрессии генов (в том числе гликозилтрансфераз), могут быть обусловлены эффектами стресс-ассоциированных гормонов.

Системные эффекты хронического стресса: снижение массы тела, возрастание уровня глюкокортикоидов в крови — твердо установленные научные факты [169]. Эти системные эффекты не ассоциированы с функциональным состоянием тучных клеток [141], а высокий уровень кортикостерона в крови в условиях хронического стрессорного воздействия может свидетельствовать об активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [170–172]. Обнаружение феномена мимикрии всех системных стресс-индуцированных изменений в организме при хроническом введении кортикотропин-резилинг фактора подтвердило правильность предположения о стресс-зависимой активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и, в какой-то степени, прояснило картину биохимических механизмов формирования этих изменений [139, 173].

Кортикотропин-релизинг фактор (CRF) представляет собой полипептид, состоящий из 41 остатка аминокислот, который вырабатывается в срединном воз-

вышении гипоталамуса и через порталный кровоток поступает в переднюю долю гипофиза. В питуитарной железе под влиянием CRF стимулируется экспрессия и секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ, кортикотропина). АКТГ, в свою очередь, посредством аденилатциклазного механизма стимулирует синтез и поступление в кровь гормонов коры надпочечников — глюкокортикоидов, эстрогенов и андрогенов [174, 175]. Физиологические эффекты кортикотропин-релизинг фактора и родственных ему нейропептидов урокортина-1, -2, -3 (UcnI, UcnII, UcnIII) реализуются при их взаимодействии с G-сопряженными рецепторами CRF (CRF-Rs) двух типов: CRF-R1 и CRF-R2 [176–180], локализованных на клеточных элементах ЦНС и периферических тканей [181]. CRF и UcnI с высокой степенью сродства взаимодействуют как с CRF-R1, так и с CRF-R2, а UcnII и UcnIII представляют собой селективные лиганды CRF-R2 [176–178]. Активация G-сопряженных клеточных CRF-рецепторов может вести к индукции множества сигнальных путей (MAPK, PK, ERK1/2), которые по-разному изменяют физиологическое состояние нейронов, эндотелиоцитов, эпителиальных, эндокринных и иммунокомпетентных клеток [182–185]. Различие клеточных эффектов, индуцируемых данными нейропептидами, определяется и модифицируется множеством факторов: субтипом активируемых рецепторов, их тканевой локализацией, условиями окружающей среды [186], уровнем в биосредах секретируемого CRF-связывающего белка (CRF-BP) [187, 188] и наличием сплайс-вариантов рецепторов, отличающихся степенью сродства к лигандам и/или способностью трансдуцировать сигнал [186, 189, 190].

Кортикотропин-релизинг фактор и родственные нейропептиды, оба субтипа рецепторов CRF (CRF-R1 и CRF-R2) экспрессируются разнообразными клетками кишечника [191], включая клеточные элементы слизистой оболочки и вегетативной нервной системы желудочно-кишечного тракта. CRF и урокортины центрального происхождения на периферии контролируют активность вегетативной нервной системы кишечника, опосредуя центральное влияние стрессоров на функциональное состояние ЖКТ [192]. Парентеральное введение CRF, урокортинов стимулирует кишечную моторику [193] и данный эффект не модулируется ганглиоблокаторами, так как действие реализуется на уровне периферических нейронов [194]. Кроме того, системное введение кортикотропин-релизинг фактора и урокортинов мимикрирует стресс-индуцированное изменение функционального состояния энтероэндокринных [195], иммунных клеток (включая мастоциты, лимфоциты и макрофаги) [196–201], бокаловидных экзокриноцитов [202, 203] и других эпителиоцитов [204]. В результате изменяется секреторная функция, проницаемость эпителиальной выстилки кишечника и колонизационная резистентность ЖКТ [139, 205–208].

Таким образом, желудочно-кишечный тракт представляет собой особо чувствительную к стресс-индуцирующим воздействиям систему. Поскольку кишечник млекопитающих обладает собственной вегетативной нервной системой («маленьким мозгом» [192]), обильно экспрессирующей рецепторы кортикотропин-релизинг гормона (CRF-R1 и CRF-R2) [191], постольку в модулировании функционального состояния ЖКТ в условиях хронического стресса значимую роль играют кортикотропин-релизинг фактор и родственные нейрогормоны (центрального и периферического генеза) [193, 208–211].

Если до недавнего времени предполагалось, что нормальная кишечная микробиота людей в основном представлена комменсалами (не приносящими ни вреда, ни пользы микроорганизмами), то в последние десятилетия взаимоотноше-

ния организма хозяина (макроорганизма) и его симбионтной микрофлоры стали рассматриваться как мутуалистические (взаимовыгодные) [212–214]. Мутуалистическая ассоциация биологических организмов предполагает наличие реципрокной (лат. *reciprocus* — взаимный) коммуникации между ними, что и установлено в последние годы [215]. В частности, у новорожденных млекопитающих в условиях асептической внутрикишечной среды на цитоплазматической мембране энтероцитов экспрессируются преимущественно, содержащие остаток сиаловой кислоты гликаны и относительно мало представлены фукозилированные гликоконъюгаты [215, 216]. Однако соотношение гликанов быстро изменяется в сторону фукозилированных гликоконъюгатов по мере формирования симбионтного микробиоценоза [217, 218]. Фукозилированные гликаны, представляющие собой характеристическую особенность цитоплазматических мембран энтероцитов взрослых млекопитающих, обеспечивают специфическую адгезию симбионтных микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте и их выживание в условиях высоко конкурентной микробиологической системы [219, 220]. Таким образом, воспринимая сигнал присутствия симбионтного микроорганизма (посредством распознавания паттерна спектра гликанов бактериальной стенки) макроорганизм, экспрессируя специфические гликоконъюгаты, доставляя в биотоп растительные полисахариды, обеспечивает симбионтов нутриентами и предоставляет возможность фиксироваться на кишечной стенке. Эти «нерациональные» траты компенсируются за счет получения организмом-хозяином необходимых ему продуктов бактериальной ферментации и защиты от патогенных бактерий. Гликаны, синтезируемые самим микроорганизмом, необходимы ему для взаимодействия с рецепторными системами макроорганизма и персистенции в микробиологической нише. Считается, что именно координируемые синтез и катаболизм гликоконъюгатов обеспечивают возможность формирования и поддержания мутуалистических взаимоотношений между организмом млекопитающего и его симбионтной микробиотой [221, 222].

Важную роль в обеспечении толерантности макроорганизма относительно присутствия в желудочно-кишечном тракте грамотрицательных комменсалов выполняет кишечная щелочная фосфатаза, экспрессируемая на апикальной части цитоплазматической мембраны зрелых энтероцитов. Обладая способностью дефосфорилировать липополисахарид энтеробактерий, щелочная фосфатаза понижает интралуминальный уровень эндотоксина, т. е. обеспечивает детоксикацию внутрикишечной среды [281–284]. Экспрессия кишечной щелочной фосфатазы подавляется провоспалительными цитокинами, при стрессе (голод, хирургическая травма, ишемия-реперфузия сегментов кишечника и т. п.) [283, 285–288], модулируется гормонами коры надпочечников [289] и стимулируется липополисахаридом грамотрицательных энтеробактерий [290, 291]. Важным следствием стресс-индуцированного угнетения экспрессии щелочной фосфатазы эпителиоцитами кишечника (помимо увеличения уровня липополисахарида в кишечном содержимом, нарушения абсорбции липидов) является резкое снижение содержания неорганических фосфатов в кишечнике. Низкий уровень неорганического фосфора побуждает *Pseudomonas aeruginosa* экспрессировать вирулентный фенотип — продуцировать PA-I лектин и экзотоксин А [292–294]. Галактоза-связывающий лектин PA-1 *P. aeruginosa*, нарушая функциональное состояние плотных межклеточных контактов эпителиальной выстилки кишечника, облегчает парацеллюлярное проникновение во внутреннюю среду макроорганизма липополисахарида (индуцирует системную воспалительную реакцию), эк-

зотоксина А и подобных токсинов. Экзотоксин А, подвергая необратимому АДФ-рибозилированию фактор элонгации-2 рибосом (подобно дифтерийному токсину), угнетает белок-синтезирующую функцию эукариотических клеток [295], что в определенной степени обуславливает рефрактерность дисбиотических состояний относительно корригирующей терапии.

Известно, что активность многих промоторов/энхансеров, управляющих экспрессией генов в ядрах клеток в процессе их роста, дифференцировки и апоптоза, подвержена влиянию внеклеточных эффекторов: цитокинов, ростовых факторов, стрессорных сигналов, бактериальных и вирусных инфекций. И все же, поскольку динамика экспрессии гликоконъюгатов слизистой оболочки кишечника и изменение профиля кишечного микробиоценоза в норме осуществляются одновременно, постольку не очевидно, что в данном случае является причиной, а что выступает в качестве следствия. Только в последние годы установлена причинно-следственная последовательность событий, обеспечивающая инициацию колонизации желудочно-кишечного тракта симбионтной микрофлорой [215]:

- взаимодействие симбионтного микроорганизма со специфическим рецептором (рецепторами) энтероцита;
- рецептор-опосредованная стимуляция цитозольных ERK- и JNK-сигнальных систем;
- активация ядерных факторов транскрипции ATF2- и JNK-сигнальных систем;
- индукция транскрипции *fat2* матричной РНК;
- увеличение объема трансляции $\alpha_{1,2}$ -фукозилтрансферазы в цитозоле;
- возрастание экспрессии фукозилированных гликанов в составе цитоплазматической мембраны энтероцитов и муциновой слизи;
- колонизация ЖКТ фукоза-связывающими мутуалистическими симбионтами.

Относительно недавно показано, что в процессе постэмбрионального онтогенеза желудочно-кишечного тракта под контролем симбионтной микрофлоры находится также экспрессия $\beta_{1,4}$ -галактозилтрансферазы и продуктов ее активности (галактозил-гликоконъюгатов [223].

Определенности по вопросам локализации и природы рецепторного аппарата, распознающего присутствие симбионтов и иницирующего сигнальный каскад экспрессии гликоконъюгатов, единого мнения нет. Одна и та же группа исследователей предполагает, что рецепторы локализованы на цитоплазматической мембране энтероцитов [215] и более доказательно в качестве такой сенсорной системы рассматривает цитозольную фукозилированную форму TLR-4 [224]. Вполне возможно, что эпителиоциты кишечника располагают и другими сенсорами бактериального присутствия, позволяющие им адаптировать не только синтез гликоконъюгатов для формирования и поддержания симбионтного микробиоценоза, но и модулировать иные фенотипические черты энтероцитов [225, 226]. Кроме того, экспрессия гликозилтрансфераз, а следовательно синтез гликоконъюгатов, в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта находится под влиянием и стресс-ассоциированных гормонов: кортизона [223, 227] и кортикотропин-релизинг фактора [141, 191, 202, 203, 205, 228].

В связи с этим важно подчеркнуть, что генная экспрессия кортикотропин-релизинг фактора клеточными элементами кишечной стенки резко стимулируется кортикостероидами [229] и кортикостероид-независимым путем под

влиянием эндотоксина (липополисахарида) грамотрицательных бактерий [229] и энтеротоксина А грамположительных *Clostridium difficile*. Токсин А *C. difficile*, кроме того, самым значимым образом увеличивает экспрессию и рецепторов кортикотропин-релизинг фактора (CRF-R1 и CRF-R2) клеточными элементами кишечной стенки [230–232]. Перечисленные феномены, по-нашему мнению, и определяют приобретение стресс-модифицированным микробиоценозом кишечника характера самоподдерживающегося, мощного и длительно действующего стресс-индуцирующего фактора.

В последние десятилетия накоплен и постоянно интенсивно пополняется обширный объем экспериментальных данных об эндоканнабиноидной системе млекопитающих и человека, сформулированы представления о физиологической значимости данной универсальной липидной сигнальной системы, возникшей на ранних этапах биологической эволюции. Компоненты эндоканнабиноидной системы: рецепторы (CB1, CB2 и три типа non-CB1/CB2) [233–235], их эндогенные лиганды (арахидоноилэтаноламид или анандамид, 2-арахидоноилглицерол, пальмитоилэтаноламид) [233, 236, 237], ферменты биосинтеза и инактивации эндоканнабиноидов [237, 238–241] обильно представлены не только в центральной нервной системе, но также экспрессируются в периферических тканях, клеточными элементами желудочно-кишечного тракта [242–244]. В процессе эволюции эндоканнабиноидная система формировалась как своеобразный механизм предотвращения разрушительного перевозбуждения сигнальных образований посредством ретроградного пресинаптического торможения [245–247]. Синтез, деградация эндоканнабиноидов, функциональное состояние рецепторов липидной сигнальной системы находятся под строгим контролем [248, 249]. В отличие от большинства других «классических» нейротрансмиттеров и нейромодуляторов, эндоканнабиноиды синтезируются «по потребности» *ex tempore*, поскольку не накапливаются заранее и не хранятся в виде запасного пула в везикулах или в каких-то иных депо [250, 251]. Кроме того, они способны взаимодействовать с протеин G-зависимыми рецепторами других типов (например, с ваннилоидным рецептором TRPV1 [252]), с различными типами K^+ -каналов, $\alpha 7$ -никотиновым и 5-HT₃-рецепторами [253]. Вероятно, часть эффектов эндоканнабиноидов опосредуется путями не связанными с возбуждением специфических рецепторов CB1 и CB2.

В плане рассматриваемой проблемы привлекают внимание следующие феномены физиологической активности эндоканнабиноидной системы:

- рецепторы эндоканнабиноидов и кортикотропин-релизинг фактора локализованы на клеточных элементах кишечника и коэкспрессируются в центральной нервной системе [254];
- эндогенный арахидоноилглицерол способен ингибировать CRF-зависимую центральную симпато-адреномедулярную стимуляцию [255];
- уровень экспрессии мРНК эндоканнабиноидного рецептора CB1, ферментов деградации эндоканнабиноидов (гидролазы амидов жирных кислот и моноацилглицероллипазы) в толстой кишке модулируется кишечной микрофлорой [256];
- активация рецепторов эндоканнабиноидов и кортикотропин-релизинг фактора, относящихся к протеин G-сопряженным рецепторам, сопровождается разнонаправленными изменениями уровня циклического АМФ в цитозоле клетки, что проявляется в виде функционального антагонизма сигнальных систем на уровне вторичных мессенджеров [257, 258];

– функциональное состояние эндоканнабиноидной системы тесно взаимосвязано с уровнем липополисахарида в плазме крови [259–262];

– тонус периферической эндоканнабиноидной системы (уровень эндоканнабиноидов в крови и экспрессии рецепторов эндоканнабиноидов на клеточных элементах тканей) увеличивается в условиях (дисбиоз-ассоциированного) дисметаболического синдрома [263–266];

– эндоканнабиноидный рецептор CB1 контролирует проницаемость эпителиальной выстилки кишечника посредством модулирования экспрессии белков плотных межклеточных контактов (окклюдина и ZO-1), что проявляется при активации эндоканнабиноидной системы желудочно-кишечного тракта под влиянием кортикотропин-релизинг фактора увеличением проницаемости эпителиального барьера для липополисахарида [256];

– стимуляция эндоканнабиноидной системы сопровождается активацией адипогенеза посредством липополисахарид-зависимого механизма [256];

– фармакологическое блокирование эндоканнабиноидных рецепторов (CB1) при дисбиоз-ассоциированном дисметаболическом синдроме (состояние характеризуется излишней активацией эндоканнабиноидной системы [267, 268]) сопровождается уменьшением массы жировых отложений, выраженности других проявлений метаболического синдрома и снижает степень кардиометаболического риска [269, 270].

Конечно, в обширной мозаичной картине патогенеза дисбиотических состояний еще отсутствует какая-то часть составляющих ее фрагментов. Тем не менее, исходя из вышеизложенного, можно предложить следующую последовательность основных причинно-следственных событий, ведущих к микробиологическому дисбалансу:

– хроническое стресс-индуцирующее воздействие факторов физической, химической, биологической, психоэмоциональной природы;

– стресс-ассоциированная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы;

– стресс-индуцированное изменение фенотипа различных клеток кишечной стенки;

– стресс-ассоциированное изменение спектра кишечного микробиоценоза и фенотипа условно-патогенных микроорганизмов;

– приобретение аберрантным микробиоценозом устойчивого состояния и свойств стресс-индуцирующего фактора, поддерживающего дисфункцию эндокринной и иммунной систем, формирующего дисметаболический синдром.

Немного о популяционном аспекте проблемы дисбиотических состояний и демографической ситуации в Российской Федерации. Сразу следует указать, что точных данных об эпидемиологии микробиологических нарушений, к сожалению, не существует. Для получения корректной информации требуется соответствующий мониторинг. Тем не менее, по предположению квалифицированных отечественных экспертов почти у 90% населения России выявляются различные патологические изменения со стороны микрофлоры желудочно-кишечного тракта, свидетельствующие о наличии микробиологического дисбаланса различной степени выраженности [271]. Специалисты утверждают, что в 100% случаев заболевания желудочно-кишечного тракта сопровождаются дисбактериозом кишечника [272]. По данным Т. Н. Ивановой, дисбиоз кишечника выявляется у 98,8% жителей Крайнего Севера, в то время как у жителей умеренных широт (г. Пермь) распространенность дисбиозов на 13% ниже [273].

Согласно ежегодному Докладу Фонда ООН в области народонаселения (UNFPA) за 2009 год, в России продолжается демографический кризис. По прогнозным оценкам UNFPA общая численность населения РФ со 140,9 млн чел. в 2009 году снизится к 2050 году до 116,1 млн чел., т. е. уменьшится на 24,8 млн чел. [274]. В целом по Восточной Европе прогнозируется снижение численности населения с 295,5 млн чел. до 240,0 млн человек. При этом следует подчеркнуть, что в странах с равным РФ по величине ВВП на душу населения (Аргентина) или с существенно меньшим (Бразилия, Индия, Китай) ожидается значимый прирост численности народонаселения, т. е. рождаемость и смертность не находятся в прямой зависимости от уровня материального благополучия.

В исторической ретроспективе, имеющей надежную статистическую основу, показатели средней продолжительности жизни мужского и женского населения России практически всегда в течение последнего столетия были ниже аналогичных показателей промышленно развитых европейских стран. В XX столетии Россия пережила несколько демографических кризисов – периодов катастрофического снижения рождаемости при одновременном возрастании смертности населения, наиболее глубокие последствия среди которых имели следующие:

– Первая мировая война (1914–1918);

– Гражданская война (1917–1922);

– период коллективизации и массовых репрессий (1930–1953);

– голод в СССР (1932–1933);

– Великая Отечественная война (1941–1945), послевоенный голод (1946–1947);

– социально-экономическая катастрофа 1990-х годов.

Даже в благополучные 1970-е годы разрыв в показателях средней продолжительности жизни в России и европейских странах составлял 2,5–3,5 года для женщин и 5–9 лет для мужчин. В 1980-е годы он увеличился до 3–5 лет для женщин и до 9–11 лет для мужчин. В 1990-е годы разрыв в показателях продолжительности жизни населения между Россией и европейскими странами увеличился беспрецедентно – до 7–10 лет у женщин и 14–17 лет для мужчин. К середине 1990-х годов Россия занимала 133–134-е место в мире по продолжительности жизни мужчин и 90–100-е место по продолжительности жизни женщин [275]. При этом основные классы причин смертности в России в 2007 году (конец года) выглядели следующим образом [276]:

1) болезни – 85,5%, в том числе:

– системы кровообращения – 56,9%;

– новообразования – 13,9%;

– инфекционные и паразитарные заболевания – 1,6%;

2) алкогольные отравления – 3,2%;

3) самоубийства – 2,0%;

4) ДТП – 1,9% (на дорогах ежегодно погибает около 30 тыс чел.);

5) убийства – 1,2% (Россия входит в пятерку «лидеров» по количеству убийств среди стран, на территории которых не ведется военных действий [277]).

При рассмотрении перечня классов причин смертности в России обращает на себя внимание то, что если не все они, то главные из них, интегрирующиеся в такой показатель жизнеспособности социума, как средняя продолжительность жизни, явно ассоциированы с нарушениями микробиологического благополучия. По нашему мнению, стойкий стресс-ассоциированный микробиологический дисбаланс, формируя дисметаболический синдром, гормональные, обменные и иммунные дисфункции, проявляется рано возникающими и быстро прогресси-

рующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и неблагоприятными изменениями со стороны психоэмоциональной сферы. Эти дисбиоз-индуцированные изменения психоэмоционального статуса человека лежат в основе беспрецедентного роста распространенности алкоголизма и наркоманий, убийств, самоубийств и (не только прямо, но и опосредованно) значительной части дорожно-транспортных происшествий. Не вызывает сомнений ассоциированность новообразований с микрoэкологическим дисбалансом.

Таким образом, социально-политические, экономические потрясения и нравственно-идеологические неустroенности представляют собой мощнейшие возмущающие факторы (социальные стрессоры), формирующие стресс-индуцированные реакции не только у отдельных субъектов, но и на уровне социума как единого целого. Реакция социума, как надбиологического организма, на воздействие социальных стрессоров опосредуется, главным образом, пространственностью и выраженностью дисбиотических нарушений у населения и проявляется в увеличении показателей смертности, уменьшении показателей рождаемости, продолжительности жизни

Микрoэкологический дисбаланс — важнейшая по своим социальным последствиям медико-биологическая проблема современности. Постепенно приходит понимание того, что микробиота желудочно-кишечного тракта представляет собой «основную детерминанту здоровья и заболеваний у людей» [278, 279]. В связи с этим не вызывает сомнений актуальность вопросов диагностики и терапии дисбиотических состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Hawrelak J. A., Myers S. P.* The causes of intestinal dysbiosis: a review // *Alternat. Med. Rev.* — 2004. — Vol. 9 (2). — P. 180-197.
2. *Van Deventer S. J., ten Cate J. W., Tytgat G. N.* Intestinal endotoxemia // *Clinical significance Gastroenterol.* — 1988. — Vol. 94 (3). — P. 825-831.
3. *Cummings J. H., Macfarlane G. T.* Role of intestinal bacteria in nutrient metabolism // *J. Parenter. Enteral Nutr.* — 1997. — Vol. 21 (6). — P. 357-365.
4. *Macfarlane S., Macfarlane G. T.* Proteolysis and amino acid fermentation // *Gibson G. R., Macfarlane G. R.* (Eds.) *Human Colonic Bacteria: Role in Nutrition, Physiology, and Pathology.* — Boca Raton, F. L.: CRC Press, 1995. — P. 75-100.
5. *Jia W., Li H., Zhao L., Nicholson J.* Gut microbiota: a potential new territory for drug targeting // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2008. — Vol. 7 (2). — P. 123-129.
6. *Teshima C. W., Meddings J. B.* The measurement and clinical significance of intestinal permeability // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2008. — Vol. 10 (5). — P. 443-449.
7. *Benno P., Blomquist L., Ernberg I.* et al. Intestinal flora — the biggest organ of the body. Unstable ecosystem which can easily topple // *Lakartidningen.* — 2010. — Vol. 107 (13-14). — P. 900-903.
8. *Donovan P.* Bowel toxemia, permeability and disease: new information to support an old concept // *Pizzorno J., Murray M.* (Eds.) *Textbook of Natural Medicine.* — Seattle, W. A.: Bastyr College Publications, 1992. — P. 1-7.
9. *Macfarlane G. T., Gibson G. R.* Metabolic activities of normal colonic flora // *Gibson S. A. W.* (Ed.) *Human Health: The Contribution of Microorganisms.* — London: Springer-Verlag, 1994. — P. 17-53.
10. *Gibson G. R., Williams C. M.* Gut fermentation and health advantages: myth or reality? // *British J. Nutr.* — 1999. — Vol. 81 (2). — P. 83-84.

11. *Bengmark S.* Prospect for a new rediscovered form of therapy: probiotic and phage // *Andrew P. W., Ouystron P., Smith G. L., Stewart-Tull D. E.* (Eds.) *Fighting Infection in the 21st Century.* — London: Blackwells, 2000. — P. 97-32.
12. *Holzapfel W. H., Haberer P., Snet J.* et al. Overview of gut flora and probiotics // *Int. J. Food Microbiol.* — 1998. — Vol. 41 (2). — P. 85-101.
13. *Kinross J. M., von Roon A. C., Holmes E.* et al. The human gut microbiome: implications for future health care // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2008. — Vol. 10 (4). — P. 396-403.
14. *Gibson G. R.* Dietary modulation of the human gut microflora using prebiotics // *British J. Nutr.* — 1998. — Vol. 80 (4). — P. S209-S212.
15. *Moore W. E., Holdeman L. V.* Human fecal flora: the normal flora of 20 Japanese-Hawaiians. // *Appl. Microbiol.* — 1974. — Vol. 27 (5). — P. 961-979.
16. *Frank D. N., Pace N. R.* Gastrointestinal microbiology enters the metagenomics era // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 24 (1). — P. 4-40.
17. *Savage D. C.* Microbial ecology of the gastrointestinal tract // *Annu. Rev. Microbiol.* — 1977. — Vol. 31 (70). — P. 107-133.
18. *Bengmark S.* Probiotics and prebiotics in prevention and treatment of gastrointestinal diseases // *Gastroenterol. Int.* — 1998. — Vol. 11 (1). — P. 4-7.
19. *Macfarlane G. T., Macfarlane S.* Human colonic microbiota: ecology? physiology and metabolic potential of intestinal bacteria // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 32 (222). — P. 3-9.
20. *Turnbaugh P. J., Ley R. E., Hamady M.* et al. The human microbiome project // *Nature.* — 2007. — Vol. 449 (7164). — P. 804-810.
21. *Turnbaugh P. J., Backhed F., Fulton L., Gordon J. I.* Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome // *Cell Host Microbe.* — 2008. — Vol. 3 (4). — P. 213-223.
22. *Turnbaugh P. J., Ley R. E., Mahowald M. A.* et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest // *Nature.* — 2006. — Vol. 444 (7122). — P. 1027-1031.
23. *Jernberg C., Lofmark S., Edlund C., Jansson J. K.* Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota // *ISME J.* — 2007. — Vol. 1. — P. 56-66.
24. *Lizko N. N.* Stress and intestinal microflora // *Nahrung.* — 1987. — Vol. 31 (5-6). — P. 443-447.
25. *Levitt M. D., Gibson G. R., Christl S. U.* Gas metabolism in the large intestine // *Gibson G. R., Macfarlane G. T.* (Eds.) *Human Colonic Bacteria: Role in Nutrition, Physiology and Pathology.* — Boca Raton, FL: CRC Press, 1995. — P. 131-149.
26. *Deplanke B., Finster K., Graham W. V.* et al. Gastrointestinal and microbial responses to sulfate-supplemented drinking water in mice // *Exp. Biol. Med.* — 2003. — Vol. 228 (4). — P. 424-433.
27. *Hill B. C., Woon T.-C., Nicholls P.* et al. Interactions of sulfide and other ligands with cytochrome c oxidase. An electron-paramagnetic-resonance study // *Biochem. J.* — 1984. — Vol. 224 (2). — P. 591-600.
28. *Truong D. H., Eghbal M. A., Hindmarsh W.* et al. Molecular mechanisms of hydrogen sulfide toxicity // *Drug Metab. Rev.* — 2006. — Vol. 38 (4). — P. 733-744.
29. *Eghbal M. A., Pennefather P. S., O'Brien P. J.* H₂S cytotoxicity mechanism involves reactive oxygen species formation and mitochondrial depolarisation // *Toxicol.* — 2004. — Vol. 203 (1-3). — P. 69-76.
30. *Khan A. A., Schuler M. M., Coppock R. W.* Inhibitory effects of various sulfur compounds on the activity of bovine erythrocyte enzymes // *J. Toxicol. Environ. Health.* — 1987. — Vol. 22 (4). — P. 481-490.
31. *Cavallini D., Federici G., Barboni E.* Interaction of proteins with sulfide // *Eur. J. Biochem.* — 1970. — Vol. 14 (1). — P. 169-174.
32. *Berglin E. H., Carlsson J.* Potentiation by sulfide of hydrogen peroxide-induced killing of *Escherichia coli* // *Infect. Immun.* — 1985. — Vol. 49 (3). — P. 538-543.

33. Attene-Ramos M. S., Wagner E. D., Gaskins H. R., Plewa M. J. Hydrogen sulfide induces direct radical-associated DNA damage // *Mol. Cancer Res.* — 2007. — Vol. 5 (5). — P. 455–459.
34. Mancuso C., Navarra P., Preziosi P. Roles of nitric oxide, carbon monoxide, and hydrogen sulfide in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *J. Neurochem.* — 2010. — Vol. 113 (3). — P. 563–575.
35. Roediger W. E., Moore J., Babidge W. Colonic sulfide in pathogenesis and treatment of ulcerative colitis // *Dig. Dis. Sci.* — 1997. — Vol. 42 (8). — P. 1571–1579.
36. Watanabe K., Mikamo H., Tanaka K. Clinical significance of sulfate-reducing for ulcerative colitis // *Nippon Rinsho.* — 2007. — Vol. 65 (7). — P. 1337–1346.
37. Rowan F. E., Docherty N. G., Coffey J. C., O'Connell P. R. Sulphate-reducing bacteria and hydrogen sulphide in the aetiology of ulcerative colitis // *Br. J. Surg.* — 2009. — Vol. 96 (2). — P. 151–158.
38. Gibson C. R., Macfarlane G. T., Cummings J. H. Occurrence of sulphate-reducing bacteria in human faeces and the relationship of dissimilatory sulphate reduction to methanogenesis in the large gut // *J. Appl. Bacteriol.* — 1988. — Vol. 65 (2). — P. 103–111.
39. Christl S. U., Gibson G. R., Cummings J. H. Role of dietary sulphate in the regulation of methanogenesis in the human large intestine // *Gut.* — 1992. — Vol. 33 (9). — P. 1234–1238.
40. O'Keefe S. J. D. Nutrition and colonic health: the critical role of the microbiota // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 24 (1). — P. 51–58.
41. Wright R., Truelove S. C. A controlled therapeutic trial of various diets in ulcerative colitis // *Br. Med. J.* — 1965. — Vol. 2 (5454). — P. 138–141.
42. Birkett A., Muir J., Phillips J. et al. Resistant starch lowers fecal concentrations of ammonia and phenols in humans // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1996. — Vol. 63 (5). — P. 766–772.
43. Silvester K. R., Cummings J. H. Dose digestibility of meat protein help to explain large bowel cancer risk? // *Nutr. Can.* — 1995. — Vol. 24 (3). — P. 279–288.
44. Smith E. A., Cummings J. H., Macfarlane G. T. Protein digestion and dissimilatory amino acid metabolism in the human colon: *in vivo* measurements of bacterial metabolites and *in vitro* fermentation studies // *Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 108 (4, Suppl. 2). — P. A753.
45. Smith E. A., Macfarlane G. T. Formation of phenolic and indolic compounds by anaerobic bacteria in the human large intestine // *Microb. Ecol.* — 1997. — Vol. 33 (3). — P. 180–188.
46. Cummings J. H., Hill M. J., Bone E. S. et al. The effect of meat protein and dietary fiber on colonic function and metabolism. II. Bacterial metabolites in feces and urine // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1979. — Vol. 32 (10). — P. 2094–2101.
47. Gorbach S. L. The intestinal microflora and its colon cancer connection // *Infection.* 1982. — Vol. 10 (6). — P. 379–384.
48. Nava G. M., Ou J., O'Keefe S. J., Gaskins H. R. Diet and intestinal sulfate reducing bacteria populations distinguish native Africans from Caucasian and African Americans // *FASEB J.* — 2009. — Vol. 23. — P. 222.1.
49. McGarr S. E., Ridlon J. M., Hylemon P. B. Diet, anaerobic bacterial metabolism, and colon cancer: a review of literature // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 39 (2). — P. 98–109.
50. Kruis W., Forstmaier G., Scheurlen C. et al. Effect of diets low and high in refined sugars on gut transit, bile acid metabolism, and bacterial fermentation // *Gut.* — 1991. — Vol. 32 (4). — P. 367–371.
51. Lewis S. J., Heaton K. W. The metabolic consequences of slow colonic transit // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94 (8). — P. 2010–2016.
52. Lewis S., Cochrane S. Alteration of sulfate and hydrogen metabolism in the human colon by changing intestinal transit rate // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102 (3). — P. 624–633.
53. Hudson M. J., Marsh P. D. Carbohydrate metabolism in the colon // Gibson G. R., Macfarlane G. T. (Eds.) *Human Colonic Bacteria: Role in Nutrition, Physiology, and Pathology.* — Boca Raton, FL: CRC Press, 1995. — P. 61–73.
54. Degradation and utilisation of mucins by anaerobic bacteria from the colon. — 1982. — <http://hdl.handle.net/2292/2434>

55. Hill R. R. H. Digestion of mucin polysaccharides *in vitro* by bacteria isolated from the rabbit cecum // *Curr. Microbiol.* — 1986. — Vol. 14 (2). — P. 117–120.
56. Macfarlane S., Hopkins M. J., Macfarlane G. T. Bacterial growth and metabolism on surfaces in large intestine // *Microb. Ecol. Health Dis.* — 2000. — Vol. 12 (1). — P. 64–72.
57. Brownlee I. A., Haoler M. E., Dettmar P. V. et al. Colonic mucus: secretion and turnover in relation to dietary fibre intake // *Proc. Nutr. Soc.* — 2003. — Vol. 62 (1). — P. 245–249.
58. Deplancke B., Vidal O., Ganessunker D. et al. Selective growth of mucolytic bacteria including *Clostridium perfringens* in a neonatal piglet model of total parenteral nutrition // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2002. — Vol. 76 (5). — P. 1117–1125.
59. Moore W. E., Cato E. P., Holdeman L. V. Some current concepts in intestinal bacteriology // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1978. — Vol. 31: S33–S42.
60. Linskens R. K., Huijsdens X. W., Savelkoul P. H. et al. The bacterial flora in inflammatory bowel disease: current insights in pathogenesis and the influence of antibiotics and probiotics // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 36 (234). — P. 29–40.
61. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. III: Пробиотики и функциональное питание. — М.: Грант, 2001. — 288 с.
62. Барановский А. Ю., Кондрашина Э. А. Дисбактериоз кишечника. — СПб.: Питер, 2007. 240 с.
63. Воробьев А. А., Несвижский Ю. В., Буданова Е. В., Иноземцева Л. О. Популяционно-генетические аспекты микробиологического фенотипа кишечника здорового человека // *Микробиол.* — 1995. — № 4. — С. 30–35.
64. Горшков А. И., Суханов Б. П., Королев А. А. и др. Изучение роли алиментарного кальция в профилактике дисбактериоза кишечника в условиях сенсбилизации // *Гиг. сан.* — 1994. — № 3. — С. 31–32.
65. Purohit V., Bode J. C., Bode C. et al. Alcohol, intestinal bacterial growth, intestinal permeability to endotoxin, and medical consequences: summary of a symposium // *Alcohol.* — 2008. — Vol. 42 (5). — P. 349–361.
66. Bode C., Bode J. C. Effect of alcohol consumption on the gut // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 17 (4). — P. 575–592.
67. Mutlu E., Keshavarzian A., Engen P. et al. Intestinal dysbiosis: a possible mechanism of alcohol-induced endotoxemia and alcoholic steatohepatitis in rats // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2009. — Vol. 33 (10). — P. 1836–1846.
68. Богданова Е. А., Фетисов Р. Н., Несвижский Ю. В. и др. Роль пищевого фактора в формировании разнообразия характеристик фекального микробиоценоза крыс // *Вестн. РАМН.* — 2008. — № 1. — С. 23–26.
69. Дерябин Д. Г. Стафилококки: этиология и патогенность. — Екатеринбург: УрОАН, 2000. — 239 с.
70. Петровская В. Г. Микрофлора человека // Б. М. Э. — М.: Советская энциклопедия, 1981. — Т. 15. — С. 207–209.
71. Акатов А. К., Корн М. Я. Стафилококки // Б. М. Э. — М.: Советская энциклопедия, 1985. — Т. 24. — С. 228–229.
72. Несвижский Ю. В., Богданова Е. А., Воробьев А. А. Изучение влияния *Staphylococcus aureus* на микробиоценоз желудочно-кишечного тракта крыс // *Вестник РАМН.* — 2006. — Т. 9–10. — С. 82–88.
73. Szabo C. Hydrogen sulphide and its therapeutic potential // *Nature reviews.* — 2007. — Vol. 6. — P. 918–935.
74. Kanazawa K., Konishi F., Mitsuoka T. et al. Factors influencing the development of sigmoid colon cancer. Bacteriologic and biochemical studies // *Cancer.* — 1996. — Vol. 77 (8). — P. 1701–1706.
75. Sharma S., O'Keefe S. J. D. Environmental influences on the high mortality from colorectal cancer in African Americans // *Postgrad. Med. J.* — 2007. — Vol. 83 (983). — P. 583–589.
76. Gismondo M. R. Antibiotic impact on intestinal microflora // *Gastroenterol. Int.* — 1998. — Vol. 11. — P. 29–30.

77. Edlund C., Nord C. E. Effect on the human normal microflora of oral antibiotics for treatment of urinary tract infections // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2000. – Vol. 46 (1). – P. 41–48.
78. Rafii F., Sutherland J. B., Cerniglia C. E. Effects of treatment with antimicrobial agents on the human colonic microflora // *Ther. Clin. Risk Manag.* – 2008. – Vol. 4 (6). – P. 1343–1358.
79. Nord C. E., Edlund C. Impact of antimicrobial agents on human intestinal microflora // *J. Chemother.* – 1990. – Vol. 2 (4). – P. 218–237.
80. Nord C. E. Studies on the ecological impact of antibiotics // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 1990. – Vol. 9 (7). – P. 517–518.
81. Nord C. E., Heimdahl A., Kager L. Antimicrobial agents and the human oropharyngeal and intestinal microflora // *Ann. Ist. Super Sanita.* – 1986. – Vol. 22 (3). – P. 883–892.
82. Sullivan A., Edlund C., Nord C. E. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora // *Lancet Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 1 (2). – P. 101–114.
83. Kilkkinen A., Pietinen P., Klaukka T. et al. Use of oral antimicrobials decreases serum enterolactone concentration // *Am. J. Epidemiol.* – 2002. – Vol. 155 (5). – P. 472–477.
84. Dixon R. A. Phytoestrogens // *Annu. Rev. Plant Biol.* – 2004. – Vol. 55 (1). – P. 225–261.
85. Liggins J., Grimwood R., Bingham S. A. Extraction and quantification of lignan phytoestrogens in food and human samples // *Anal. Biochem.* – 2000. – Vol. 287 (1). – P. 102–109.
86. Axelson M., Sjövall J., Gustafsson B. E., Setchell K. D. R. Origin of lignans in mammals and identification of a precursors from plants // *Nature.* – 1982. – Vol. 298 (5875). – P. 59–60.
87. Borriello S. P., Setchell K. D., Axelson M., Lawson A. M. Production and metabolism of lignans by the human faecal flora // *J. Appl. Bacteriol.* – 1985. – Vol. 58 (1). – P. 37–43.
88. Wang L. Q., Meselhy M. R., Li Y. et al. Human intestinal bacteria capable of transforming secoisolariciresinol diglucoside to mammalian lignans, enterodiols and enterolactone // *Chem. Pharm. Bull.* – 2000. – Vol. 48 (11). – P. 1606–1610.
89. Clavel T., Henderson G., Alpert C.-A. et al. Intestinal bacterial communities that produce active estrogen-like compounds enterodiol and enterolactone in humans // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2005. – Vol. 71 (10). – P. 6077–6085.
90. Vanharanta M., Voutilainen S., Rissanen T. H. et al. Risk of cardiovascular disease-related and all-cause death according to serum concentration of enterolactone: Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 163 (9). – P. 1099–1104.
91. Kikkinen A., Erlund I., Virtanen M. J. et al. Serum enterolactone concentration and the risk of coronary heart disease in a case-cohort study of Finnish male smokers // *Am. J. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 163 (8). – P. 687–693.
92. Boccardo F., Lunardi G., Guglielmini P. et al. Serum enterolactone levels and the risk of breast cancer in women with palpable cysts // *Eur. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 40 (1). – P. 84–89.
93. Boccardo F., Puntoni M., Guglielmini P., Rubagotti A. Enterolactone as a risk factor for breast cancer: a review of the published evidence // *Clinica Chimica Acta.* – 2006. – Vol. 365 (1–2). – P. 58–67.
94. Saarinen N. M., Warri A., Airio M. et al. Role of dietary lignans in the reduction of breast cancer risk // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2007. – Vol. 51 (7). – P. 857–866.
95. Mueller S. O., Simon S., Chae K. et al. Phytoestrogens and their human metabolites show distinct agonistic and antagonistic properties on estrogen receptor (ER)alpha and (ER)beta in human cells // *Toxicol. Sci.* – 2004. – Vol. 80 (1). – P. 14–25.
96. Schottner M., Gansser D., Spiteller G. Lignans from the roots of *Urtica dioica* and their metabolites bind to human sex hormone binding globulin (SHBG) // *Planta Med.* – 1997. – Vol. 63 (6). – P. 529–532.
97. Tou J. C., Thompson L. U. Exposure to flaxseed or its lignan component during different developmental stages influences rat mammary gland structures // *Carcinogenesis.* – 1999. – Vol. 20 (9). – P. 1831–1835.
98. Prasad K. Antioxidant activity of secoisolariciresinol diglucoside-derived metabolites, secoisolariciresinol, enterodiols, and enterolactone // *Int. J. Angiol.* – 2000. – Vol. 9 (4). – P. 220–225.

99. Wang C., Makela T., Hase T. et al. Lignans and flavonoids inhibit aromatase enzyme in human preadipocytes // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 1994. – Vol. 50 (3–4). – P. 205–212.
100. Gredel S., Grad C., Reckemmer G., Watzl B. Phytoestrogens and phytoestrogen metabolites differentially modulate immune parameters in human leukocytes // *Food Chem. Toxicol.* – 2008. – Vol. 46 (12). – P. 3691–3696.
101. Gorbach S. L. Perturbation of intestinal microflora // *Vet. Hum. Toxicol.* – 1993. – Vol. 35 (1). – P. 15–23.
102. Hurley B. W., Nguyen C. C. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 162 (19). – P. 2177–2184.
103. Tannock G. W. Molecular assessment of intestinal microflora // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – Vol. 73 (2). – P. 410S–414S.
104. Nelson R. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2005. – Vol. (1). – P. CD0046 10.
105. Sartor R. B. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature Rev // Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 3 (7). – P. 390–407.
106. Serikov I., Tam N. M., Jogova M. et al. Antibiotic-induced perturbations of the intestinal microbiota alter host susceptibility to enteric infection // *Infect. Immunol.* – 2008. – Vol. 76 (10). – P. 4726–4736.
107. Sakata T. Influence of short chain fatty acids on intestinal growth and functions // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1997. – Vol. 427. – P. 191–199.
108. Topping D. L., Clifton P. M. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides // *Physiol. Rev.* – 2001. – Vol. 81 (3). – P. 1031–1064.
109. Mortensen F. V., Nielsen H., Mulvany M. J., Hessov I. Short chain fatty acids dilate isolated human colonic resistance arteries // *Gut.* – 1990. – Vol. 31 (12). – P. 1391–1394.
110. Coudray C., Bellanger J., Castiglia-Delavaud C. et al. Effect of soluble or partly soluble dietary fibres supplementation on absorption and balance of calcium, magnesium, iron and zinc in healthy young men // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 1997. – Vol. 51 (6). – P. 375–380.
111. Clausen M. R. Production and oxidation of short-chain fatty acids in the human colon: implications for antibiotic-associated diarrhoea, ulcerative colitis, colon cancer, and hepatic encephalopathy // *Dan. Med. Bull.* – 1998. – Vol. 45 (1). – P. 51–57.
112. Vermorel M., Coudray C., Wils D. et al. Energy value of a low-digestible carbohydrate, NUTROSE TB, and its impact on magnesium, calcium and zinc apparent absorption and retention in healthy young men // *Eur. J. Nutr.* – 2004. – Vol. 43 (6). – P. 344–352.
113. Grabitske H. A., Slavin J. L. Gastrointestinal effects of a low-digestible carbohydrate // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2009. – Vol. 49 (4). – P. 327–360.
114. Bird A. R., Hayakawa T., Marsono Y. et al. Coarse brown rice increases fecal and large bowel short-chain fatty acids and starch but lowers calcium in the large bowel of pigs // *J. Nutr.* – 2000. – Vol. 130 (7). – P. 1780–1787.
115. Regina A., Bird A., Topping D. et al. High-amylose wheat generated by RNA interference improves indices of large-bowel health in rats // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2006. – Vol. 103 (10). – P. 3546–3551.
116. Kilkkinen A., Stumpf K., Pietinen P. et al. Determinants of serum enterolactone concentration // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – Vol. 73 (6). – P. 1094–1100.
117. Adlercreutz H. Lignans and human health // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2007. – Vol. 44 (5–6). – P. 483–525.
118. Pengelly A. The constituents of medicinal plants. – 2nd ed. – Crows Nest, Australia. Allen and Unwin, 2004. – 184 p.
119. Lolekha S. Consequences of treatment of gastrointestinal infections // *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* – 1986. – Vol. 49. – P. 154–159.
120. Phavichitr N., Catto-Smith A. Acute gastroenteritis in children: what role for antibacterials? // *Pediatr. Drugs.* – 2003. – Vol. 5 (5). – P. 279–290.

121. *Beaumont W.* Experiments and observations on the gastric juice and the physiology of digestion // *Plattsburg. F. F. Allen.* — 1833. — Vol. 280p.
122. *Heinkelein J.* Prophylaxie de l'ulcere de stress par le sulphiride // *J. Med. Chir. Prat.* — 1979. — Vol. 50 (24). — P. 1015-1021.
123. *Hunter J.* On the digestion of the stomach after death // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London.* — 1772. — Vol. 62. — P. 447-454.
124. *Хохля В. П.* Острые эрозии и язвы органов пищеварения у хирургических больных // *Хирургия.* — 1988. — № 3. — С. 44-49.
125. *Хохля В. П., Гройсман С. Д., Каревина Т. Г.* и др. Профилактика острых эрозий и язв пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки после оперативных вмешательств // *Вестн. хир.* — 1988. — № 141 (12). — С. 10-17.
126. *Рахимов Т. Р.* Острые гастродуоденальные язвы (по материалам аутопсии) // *Здравоохр. Таджикистана.* — 1982. — № 1. — С. 21-24.
127. *Бокерия Л. А., Ярустовский М. Б., Шупова Е. А.* Острые гастродуоденальные кровотечения в сердечно-сосудистой хирургии. — М., 2004. — 186 с.
128. *Conrad S. A.* Acute upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients: causes and treatment modalities // *Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 30 (6). — P. 365-368.
129. *Swain M.* Stress and the gastrointestinal tract. I. Stress and hepatic inflammation // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2000. — Vol. 279 (6). — P. G1135-G1138.
130. *Söderholm J. D., Perdue M. H.* Stress and gastrointestinal tract. II. Stress and intestinal barrier function // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2001. — Vol. 280 (1). — P. G7-G13.
131. *Tache Y., Martinez V., Million M., Wang L.* Stress and the gastrointestinal tract. III. Stress-related alterations of gut motor function: role of brain corticotropin-releasing factor receptors // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2001. — Vol. 280 (2). — P. G173-G177.
132. *Collins S. M.* Stress and the gastrointestinal tract. IV. Modulation of intestinal inflammation by stress: basic mechanisms and clinical relevance // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2001. — Vol. 289 (3). — P. G315-G318.
133. *Mayer E. A., Naliboff B. D., Chang L., Continho S. V.* Stress and the gastrointestinal tract. V. Stress and irritable bowel syndrome // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2001. — Vol. 280 (4). — P. G519-G524.
134. *Santos J., Benjamin M., Yang P. C.* et al. Chronic stress impairs rat growth and jejunal epithelial barrier function: role of mast cells // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2000. — Vol. 278 (6). — P. G847-G854.
135. *Cameron H. L., Perdue M. H.* Stress impairs murine intestinal barrier function: improvement by glucagon-like peptide-2 // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2005. — Vol. 314 (1). — P. 214-220.
136. *Budry G., Jury J., Yang P. C., Perdue M. H.* Chronic psychological stress alters epithelial cell turn-over in rat ileum // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2007. — Vol. 292 (5). — P. G1228-G1232.
137. *Bailey M. T., Coe C. L.* Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys // *Dev. Psychobiol.* — 1999. — Vol. 35 (2). — P. 146-155.
138. *Lambert G. P.* Stress-induced gastrointestinal barrier dysfunction and its inflammatory effects // *J. Anim. Sci.* — 2009. — Vol. 87 (14). — P. E101-E108.
139. *Teitelbaum A. A., Gareau M. G., Jury J.* et al. Chronic peripheral administration of corticotropin-releasing factor causes colonic barrier dysfunction similar to psychological stress // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2008. — Vol. 295 (3). — P. G452-G459.
140. *Saunders P. R., Santos J., Hanssen N. P. M.* et al. Physical and psychological stress in rats enhances colonic epithelial permeability via peripheral CRH // *Dig. Dis. Sci.* — 2002. — Vol. 47 (1). — P. 208-215.
141. *Söderholm J. D., Yang P. C., Ceponis P.* et al. Chronic stress induces mast cell-dependent bacterial adherence and initiates mucosal inflammation in rat intestine // *Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 123 (4). — P. 1099-1108.

142. *Lenz H. J., Druge G.* Neurohormonal pathways mediating stress-induced inhibition of gastric acid secretion in rats // *Gastroenterol.* — 1990. — Vol. 98. — P. 1490-1492.
143. *Lenz H. J.* Regulation of duodenal bicarbonate secretion during stress by corticotropin-releasing factor and beta-endorphin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1989. — Vol. 86 (4). — P. 1417-1420.
144. *Holdeman L. V., Good I. J., Moore W. E.* Human fecal flora: variation in bacterial composition within individuals and a possible effect of emotional stress // *Appl. Environ. Microbiol.* — 1976. — Vol. 31 (3). — P. 359-375.
145. *Jemmott J. B., McClelland D. C.* Secretory IgA as a measure of resistance to infectious disease: comments on Stone, Cox, Vladimarsdottir, and Neale // *Behav. Med.* 1989. — Vol. 15 (2). — P. 63-71.
146. *Lizko N. N.* Problems of microbial ecology in man space mission // *Acta Astronaut.* 1991. — Vol. 23. — P. 163-169.
147. *Drummond P. D., Hewson-Bower B.* Increased psychosocial stress and decreased mucosal immunity in children with recurrent upper respiratory tract infections // *J. Psychosom. Res.* — 1997. — Vol. 43 (3). — P. 271-278.
148. *Hentges D. J.* Gut flora and disease resistance // *Fuller R. (Ed.) Probiotics: the scientific basis.* — London: Chapman and Hall, 1992. — P. 87-110.
149. *Lyte M., Ernst S.* Catecholamine induced growth of gram negative bacteria // *Life Sci.* — 1992. — Vol. 50 (3). — P. 203-212.
150. *Belay T., Sonnenfeld G.* Differential effects of catecholamines on *in vitro* growth of pathogenic bacteria // *Life Sci.* — 2002. — Vol. 71 (4). — P. 447-456.
151. *Freestone P. P., Walton N. J., Haigh R. D., Lyte M.* Influence of dietary catechols on the growth of enteropathogenic bacteria // *Int. J. Food Microbiol.* — 2007. — Vol. 119 (3). — P. 159-169.
152. *Dowd S. E.* Escherichia coli O157:H7 gene expression in the presence of catecholamine norepinephrine // *FEMS Microbiol. Lett.* — 2007. — Vol. 273 (2). — P. 214-223.
153. *Lyte M., Arulanandam B., Nguyen K.* et al. Norepinephrine induced growth and expression of virulence associated factors in enterotoxigenic and enterohemorrhagic strains of Escherichia coli // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1997. — Vol. 412. — P. 331-339.
154. *Freestone P., Sandrini S., Haigh R., Lyte M.* Microbial endocrinology: how stress influences susceptibility to infection // *Trends Microbiol.* — 2008. — Vol. 16 (2). — P. 55-60.
155. *Lyte M., Frank C. D., Green B. T.* Production of an autoinducer of growth by norepinephrine cultured Escherichia coli O157:H7 // *FEMS Microbiol. Lett.* — 1996. — Vol. 139 (2-3). — P. 155-159.
156. *Freestone P. P., Haigh R. D., Williams P. H., Lyte M.* Stimulation of bacterial growth by heat-stable, norepinephrine-induced autoinducers // *FEMS Microbiol. Lett.* — 1999. — Vol. 172 (1). — P. 53-60.
157. *Eisenhofer G., Aneman A., Hooper D.* et al. Production and metabolism of dopamine and norepinephrine in mesenteric organs and liver of swine // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 1995. — Vol. 268 (4 Pt 1). — P. G641-G649.
158. *Eisenhofer G., Aneman A., Hooper D.* et al. Mesenteric organ production, hepatic metabolism, and renal elimination of norepinephrine and its metabolites in humans. *J. Neurochem.* 1996. — Vol. 66 (4). — P. 1565-1573.
159. *Lyte M., Bailey M. T.* Neuroendocrine-bacterial interactions in a neurotoxin-induced model of trauma // *J. Surg. Res.* — 1997. — Vol. 70 (2). — P. 195-201.
160. *Alverdy J., Holbrook C., Rocha F.* et al. Gut-derived sepsis occurs when the right pathogen with the right virulence genes meets the right host: evidence for *in vivo* virulence expression in *Pseudomonas aeruginosa* // *Am. Surg.* — 2000. — Vol. 232 (4). — P. 480-489.
161. *Ahlman H., Bhargava H. N., Dahlstrom A.* et al. On the presence of serotonin in the gut lumen and possible release mechanisms // *Acta physiol. Scand.* — 1981. — Vol. 112 (3). — P. 263-269.

162. Zhou M., Hank Simms H., Wang P. Increased gut-derived norepinephrine release in sepsis: up-regulation of intestinal tyrosine hydroxylase // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2004. – Vol. 1689 (3). – P. 212–218.
163. Khin M. M., Hua J. S., Ng H. C. et al. Agglutination of *Helicobacter pylori* coccoids by lectins // *World J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 6 (2). – P. 202–209.
164. Schwarz F. P. Thermodynamics of monosaccharide binding to concavalin A, pea (*Pisum sativum*) lectin, and lentil (*Lens culinaris*) lectin // *J. Biol. Chem.* – 1993. – Vol. 268 (11). – P. 7668–77.
165. Van Wauwe J. P., Loontjens F. G., de Buyne C. K. Carbohydrate binding specificity of the lectin from the pea (*Pisum sativum*) // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1975. – Vol. 379 (2). – P. 456–461.
166. Goldstein I. J., Poretz R. D. Isolation, physicochemical characterization, and carbohydrate-binding specificity of lectins // Leiner I. E., Sharon N., Goldstein I. J. (Eds.) *The lectins – properties, functions and applications in biology and medicine.* – Orlando: Academic Press, 1986: 33–243.
167. Gül N., Cebesoy S., Özsoy N. Lectins binding during alloxan-induced diabetes in rat soleus muscle // *African J. Biotechnol.* – 2008. – Vol. 7 (8). – P. 926–930.
168. Franz H., Ziska P., Kindt A. Isolation and properties of three lectins from mistletoe (*Viscum album L.*) // *Biochem. J.* – 1981. – Vol. 195 (2). – P. 481–484.
169. Harris R. B., Palmondon J., Leshin S. et al. Chronic disruption of body weight but not of stress peptides or receptors in rat exposed to repeated restraint stress // *Horm. Behav.* – 2006. – Vol. 49 (5). – P. 615–625.
170. Elsenbruch S., Wang L., Hollerbach S. et al. Pseudo-affective visceromotor responses and HPA axis activation following colorectal distension in rats with increased cholinergic sensitivity // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2004. – Vol. 16 (6). – P. 801–809.
171. Gareau M. G., Jury J., Yang P. C. et al. Neonatal maternal separation causes colonic dysfunction in rat pups including impaired host resistance // *Pediatr. Res.* – 2006. – Vol. 59 (1). – P. 83–88.
172. Gareau M. G., Jury J., MacQuen G. et al. Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation // *Gut.* – 2007. – Vol. 56 (11). – P. 1522–1528.
173. Binder E. B., Nemeroff C. B. The CRF system, stress, depression and anxiety-insights from human genetic studies // *Mol. Psychiatry.* – 2009. – Vol. doi: 10.1038/mp.2009.141.
174. Free C. A., Paik V. S. Adrenal steroidogenic action of cyclic nucleotide derivatives in rat. *Endocrinol.* 1977. – Vol. 100 (5). – P. 1287–1293.
175. Rae P. A., Gutmann N. S., Tsao J., Schimmer B. P. Mutations in cyclic AMP-dependent protein kinase and corticotropin (ACTH)-sensitive adenylate cyclase affect adrenal steroidogenesis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1979. – Vol. 76 (4). – P. 1896–1900.
176. Martinez V., Wang L., Million M. et al. Urocortins and the regulation of gastrointestinal motor function and visceral pain // *Peptides.* – 2004. – Vol. 25 (10). – P. 1733–1744.
177. Porcher C., Peinnequin A., Pellissier S. et al. Endogenous expression and *in vitro* study of CRF-related peptides and CRF receptors in the rat gastric antrum // *Peptides.* – 2006. – Vol. 27 (6). – P. 1464–1475.
178. Hauger R. L., Grigoriadis D. E., Dallman M. F. et al. International Union of Pharmacology. Current status of the nomenclature for receptors for corticotropin-releasing factor and their ligands // *Pharmacol. Rev.* – 2003. – Vol. 55 (1). – P. 21–26
179. Tache Y., Martinez V., Wang L., Million M. CRF1 receptor signaling pathways are involved in stress-related alterations of colonic function and viscerosensitivity: implications for irritable bowel syndrome // *Br. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 141 (8). – P. 1321–1330.
180. Bale T. L., Vale W. W. CRF and CRF receptor: role in stress responsivity and other behaviors. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 525–557.
181. Grigoriadis D. E., Lovenberg T. W., Chalmers D. T. et al. Characterization of corticotropin-releasing factor receptor subtypes // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1996. – Vol. 780. – P. 60–80.

182. Black P. H. Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation // *Brain Behav. Immun.* – 2002. – Vol. 16 (6). – P. 622–653.
183. Hillhouse E. W., Grammatopoulos D. K. The molecular mechanisms underlying the regulation of the biological activity of corticotropin-releasing hormone receptors: implications for physiology and pathophysiology // *Endocr. Rev.* – 2006. – Vol. 27 (3). – P. 260–286.
184. Grossini E., Molinari C., Mary D. A. et al. Urocortin II induces nitric oxide production through cAMP and Ca²⁺ related pathways in endothelial cells // *Cell Physiol. Biochem.* – 2009. – Vol. 23 (1–3). – P. 87–96.
185. Gutknecht E., Van der Linden I., Van Kolen K. et al. Molecular mechanisms of corticotropin-releasing factor receptor-induced calcium signaling // *Mol. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 75 (3). – P. 648–657.
186. Wu S. V., Yuan P. Q., Wang L. et al. Identification and characterization of multiple corticotropin-releasing factor type 2 receptor isoforms in the rat esophagus // *Endocrinology.* – 2007. – Vol. 148 (4). – P. 1675–1687.
187. Potter E., Behan D. P., Fischer W. H. et al. Cloning and characterization of the cDNAs for human and rat corticotropin releasing factor-binding proteins // *Nature.* – 1991. – Vol. 349 (6308). – P. 423–426.
188. Behan D. P., Souza E. B., Lowry P. J. et al. Corticotropin releasing factor (CRF) binding protein: a novel regulator of CRF and related peptides // *Front Neuroendocrinol.* – 1995. – Vol. 16 (4). – P. 362–382.
189. Markovic D., Lehnert H., Levine M. A., Grammatopoulos D. K. Structural determinants critical for localization and signaling within the seventh transmembrane domain of the type 1 corticotropin releasing hormone receptor: lessons from the receptor variant R1d // *Mol. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 22 (11). – P. 2505–2519.
190. Zmijewski M. A., Slominski A. T. CRF1 receptor splicing in epidermal keratinocytes: potential biological role and environmental regulations // *J. Cell Physiol.* – 2009. – Vol. 218 (3). – P. 593–602.
191. Larauche M., Kiank C., Tache Y. Corticotropin releasing factor signaling in colon and ileum: regulation by stress and pathophysiological implications // *J. Physiol.* – 2009. – Vol. 60 (7). – P. 33–46.
192. Bunnnett N. W. The stressed gut: contributions of intestinal stress peptides to inflammation and motility // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol. 102 (21). – P. 7409–7410.
193. Stengel A., Tache Y. Neuroendocrine control of the gut during stress: corticotropin-releasing factor signaling pathways in the spotlight // *Annu. Rev. Physiol.* – 2009. – Vol. 71. – P. 219–240.
194. Lenz H. J., Burlage M., Readler A., Greten H. Central nervous system effects of corticotropin-releasing factor on gastrointestinal transit in rat // *Gastroenterol.* – 1988. – Vol. 94 (3). – P. 598–602.
195. Von Mentzer B., Murata Y., Ahlstedt I. et al. Functional CRF receptors in BON cells stimulate serotonin release // *Biochem. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 73 (6). – P. 805–813.
196. Cao J., Papadopoulou N., Kepuraj D. et al. Human mast cells express corticotropin-releasing hormone (CRH) receptors and CRH leads to selective secretion of vascular endothelial growth factor // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174 (12). – P. 7665–7675.
197. Kiank C., Tache Y., Larauche M. Stress-related modulation of inflammation in experimental models of bowel disease and post-infectious irritable bowel syndrome: role of corticotropin-releasing factor receptors // *Brain Behav. Immun.* – 2010. – Vol. 24 (1). – P. 41–48.
198. Singh L. K., Boucher W., Pang X. et al. Potent mast cell degranulation and vascular permeability triggered by urocortin through activation of corticotropin-releasing hormone receptors // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1999. – Vol. 288 (3). – P. 1349–1356.
199. Singh V. K., Leu S. J. Enhancing effect of corticotropin-releasing neurohormone on the production of interleukin-1 and interleukin-2 // *Neurosci. Lett.* – 1990. – Vol. 120. – P. 151–154.

200. *Tsatsanis C., Androulidaki A., Alissafi T.* et al. Corticotropin-releasing factor and the urocortins induce the expression of TLR4 in macrophages via activation of the transcription factor PU.1 and AP-1 // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176 (3). – P. 1869–1877.
201. *Lee H. J., Kwon Y. S., Park C. O.* et al. Corticotropin-releasing factor decreases IL-18 in the monocyte-derived dendritic cell // *Exp. Dermatol.* – 2009. – Vol. 18 (3). – P. 199–204.
202. *Castagliuolo I., Lamont J. T., Qiu B.* et al. Acute stress causes mucin release from rat colon: role of corticotropin-releasing factor and mast cells // *Am. J. Physiol.* – 1996. – Vol. 271 (5 Pt 1). – P. G884–G892.
203. *Pfeiffer C. J., Qiu B., Lam S. K.* Reduction of colonic mucus by repeated short-term stress enhances experimental colitis in rats // *J. Physiol. (Paris).* – 2001. – Vol. 95 (1–6). – P. 81–87.
204. *Aberg K. M., Radek K. A., Choi E. H.* et al. Psychological stress downregulates epidermal antimicrobial peptide expression and increases severity of cutaneous infections in mice // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117 (11). – P. 3339–3349.
205. *Santos J., Saunders P. R., Hanssen N. P.* et al. Corticotropin-releasing hormone mimics stress-induced colonic epithelial pathophysiology in the rat // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 1999. – Vol. 227 (2). – P. G391–G399.
206. *Saunders P. R., Maillot C., Million M., Tache Y.* Peripheral corticotropin-releasing factor induces diarrhea in rats: role of CRF1 receptor in fecal watery excretion // *Eur. J. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 435 (2–3). – P. 231–235.
207. *Saunders P. R., Santos J., Hanssen N. P.* et al. Physical and psychological stress in rat enhances colonic epithelial permeability via peripheral CRH // *Dig. Dis. Sci.* – 2002. – Vol. 47 (1). – P. 208–215.
208. *Larauche M., Gourcerol G., Wang L.* et al. Cortagine, a CRF1 agonist, induces stresslike alterations of colonic function and visceral hypersensitivity in rodents primarily through peripheral pathways // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2009. – Vol. 297 (1). – P. G215–G227.
209. *Tache Y., Perdue M. H.* Role of peripheral CRF signaling pathways in stress-related alterations of gut motility and mucosal function // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2004. – Vol. 16 (1). – P. 137–142.
210. *Tache Y., Bonaz B.* Corticotropin-releasing factor receptors and stress-related alterations of gut motor functions // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117 (1). – P. 53–40.
211. *Barreau F., Cartier C., Leveque M.* et al. Pathways involved in gut mucosal barrier dysfunction induced in adult rats by maternal deprivation: corticotropin-releasing factor and nerve growth factor interplay // *J. Physiol.* – 2007. – Vol. 580 (Pt 1). – P. 347–356.
212. *Salyers A. A.* Energy sources of major intestinal fermentative anaerobes // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1979. – Vol. 32 (1). – P. 158–163.
213. *Comstock L. E., Coyne M. J.* Bacteroides thetaiotaomicron: a dynamic, niche-adapted human symbiont // *Bioessays.* – 2003. – Vol. 25 (10). – P. 926–929.
214. *Rakoff-Nahoum S., Paglino J., Eslami-Varzaneh F.* et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis // *Cell.* – 2004. – Vol. 118 (2). – P. 229–241.
215. *Di Meng, Newburg D. S., Young C.* et al. Bacterial symbionts induce a FUT 2-dependent fucosylated niche on colonic epithelium via ERK and JNK signaling // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2007. – Vol. 293 (4). – P. G780–G787.
216. *Ley R. E., Peterson D. A., Gordon J. I.* Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine // *Cell.* – 2006. – Vol. 124 (4). – P. 837–848.
217. *Chu E. C., Walker W. A.* Developmental changes in the activities of sialyl- and fucosyltransferases in rat small intestine // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1986. – Vol. 883 (3). – P. 496–500.
218. *Nanthakumar N. N., Dai D., Newburg D. S., Walker W. A.* The role of indigenous microflora in the development of murine intestinal fucosyl- and sialyltransferases // *FASEB J.* – 2003. – Vol. 17 (1). – P. 44–46.

219. *Hooper L. V., Xu J., Falk P. G.* et al. A molecular sensor that allows a gut commensal to control its nutrient foundation in a competitive ecosystem // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1999. – Vol. 96 (17). – P. 9833–9838.
220. *Coyne M. J., Reinap B., Lee M. M., Comstock L. E.* Human symbionts use a host-like pathway for surface fucosylation // *Science.* – 2005. – Vol. 307 (5716). – P. 1778–1781.
221. *Martens E. C., Chiang H. C., Gordon J. I.* Mucosal glycan foraging enhances fitness and transmission of a saccharolytic human gut bacterial symbiont // *Cell Host Microbe.* – 2008. – Vol. 4 (5). – P. 447–457.
222. *Comstock L. E.* Importance of glycans to the host-bacteroides mutualism in the mammalian intestine // *Cell Host Microbe.* – 2009. – Vol. 5 (6). – P. 522–526.
223. *Nanthakumar N. N., Dai D., Di Meng* et al. Regulation of intestinal ontogeny: effect of glucocorticoids and luminal microbes on galactosyltransferase and trehalase induction in mice // *Glycobiology.* – 2005. – Vol. 15 (3). – P. 221–232.
224. *Newburg D. S., Di Meng, Young C.* et al. ERK and JNK mediate signaling by bacterial symbionts via a TLR-4 sentinel to induce fut2-dependent fucosylation of colonic epithelium // *FASEB J.* – 2007. – Vol. 21. – P. 799.
225. *Cherbuy C., Honvo-Houeto E., Bruneau A.* et al. Microbiota matures colonic epithelium through a coordinated induction of cell cycle-related proteins in gnotobiotic rat // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2010. – Vol. 299 (2). – P. G348–G357.
226. *Mirpuri J., Brazil J. C., Berardinelli A. J.* et al. Commensal Escherichia coli reduces epithelial apoptosis through IFN- (alpha)A-mediated induction of guanilate binding protein-1 in human and murine models of developing intestine // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 184 (12). – P. 7186–7195.
227. *Dai D., Nanthakumar N. N., Savidge T. C.* et al. Region-specific ontogeny of alpha-2, 6-sialyltransferase during normal and cortisone-induced maturation in mouse intestine // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2002. – Vol. 282 (2). – P. G480–G490.
228. *Boland C. R., Lance P., Levin B.* et al. Abnormal goblet cell glucoconjugates in rectal biopsies associated with an increased risk of neoplasia in patients with ulcerative colitis: early results of a prospective study // *Gut.* – 1984. – Vol. 25 (12). – P. 1364–1371.
229. *Yuan P.-Q., Wu S. V., Wang L., Tache Y.* Corticotropin releasing factor in the rat colon: expression, localization and upregulation by endotoxin // *Peptides.* – 2010. – Vol. 31 (2). – P. 322–331.
230. *Wlk M., Wang C. C., Venihaki M.* et al. Corticotropin-releasing hormone antagonists possess anti-inflammatory effects in the mouse ileum // *Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 123 (2). – P. 505–515.
231. *Anton P. M., Gay J., Mykoniatis A.* et al. Corticotropin-releasing hormone (CRH) requirement in Clostridium difficile toxin A-mediated intestinal inflammation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101 (22). – P. 8503–8508.
232. *La Fleur S. E., Wick E. C., Idumalla P. S.* et al. Role of peripheral corticotropin-releasing factor and urocortin II in intestinal inflammation and motility in terminal ileum // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol. 102 (21). – P. 7647–7652.
233. *Mackie K., Stella N.* Cannabinoid receptors and endocannabinoids: evidence for new players // *AAPS J.* – 2006. – Vol. 8 (2). – P. E298–E306.
234. *Mackie K.* Cannabinoid receptors: where they are and what they do // *J. Neuroendocrin.* – 2008. – Vol. 20 (Suppl. 1). – P. 10–14.
235. *Graham E. S., Ashton J. C., Glass M.* Cannabinoid receptors: a brief history and «what's hot» // *Front Biosci.* – 2009. – Vol. 14. – P. 944–957.
236. *Devane W. A., Hanus L., Breuer A.* et al. Isolation structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor // *Science.* – 1992. – Vol. 258 (5090). – P. 1946–1949.
237. *Stella N., Schweitzer P., Piomelli D.* A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation // *Nature.* – 1997. – Vol. 388 (6644). – P. 773–778.
238. *Giuffrida A., Beltamo M., Piomelli D.* Mechanisms of endocannabinoid inactivation: biochemistry and pharmacology // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2001. – Vol. 298 (1). – P. 7–14.

239. Tang X., Edwards E. M., Holmes B. B. et al. Role of phospholipase C and diacylglycerol lipase pathway in arachidonic acid release and acetylcholine-induced vascular relaxation in rabbit aorta // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 290 (1). – P. H37-H45.
240. Bisogno T. Endogenous cannabinoids: structure and metabolism // *J. Neuroendocrinol.* – 2008. – Vol. 20 (Suppl. 1). – P. 1-9.
241. Dinh T. P., Carpenter D., Leslie F. M. et al. Brain monoglyceride lipase participating in endocannabinoid inactivation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol. 99 (16). – P. 10819-10824.
242. Wilson R. I., Nicoll R. A. Endocannabinoid signalling in the brain // *Science.* – 2002. – Vol. 296 (5568). – P. 678-682.
243. Wright K. L., Rooney N., Feeney M. et al. Differential expression of cannabinoid receptors in the human colon: cannabinoids promote epithelial wound healing // *Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 129 (2). – P. 437-453.
244. Wright K. L., Duncan M., Sharkey K. A. Cannabinoid CB₂ receptor in the gastrointestinal tract: a regulatory system in states of inflammation // *Br. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 153 (2). – P. 263-270.
245. Elphick M. R., Egertova M. The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling // *Philos. Trans. R. Soc. London B. Biol. Sci.* – 2001. – Vol. 356 (1407). – P. 381-408.
246. Freund T. F., Katona I., Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling // *Physiol. Rev.* – 2003. – Vol. 83 (3). – P. 1017-1066.
247. Elphick M. R., Egertova M. The phylogenetic distribution and evolutionary origins of endocannabinoid signalling // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 168. – P. 283-297.
248. Howlett A. C., Barth F., Bonner T. I. et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors // *Pharmacol. Rev.* – 2002. – Vol. 54 (2). – P. 161-202.
249. Hoffinan A. F., Laaris N., Kawamura M. et al. Control of cannabinoid CB₁ receptor function on glutamate axon terminals by endogenous adenosine acting at A₁ receptor // *J. Neurosci.* – 2010. – Vol. 30 (2). – P. 545-555.
250. Alexander S. P., Kendall D. A. The complications of promiscuity: endocannabinoid action and metabolism // *Br. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 152 (5). – P. 602-923.
251. Basavarajappa B. S. Critical enzymes involved in endocannabinoid metabolism // *Protein Pept. Lett.* – 2007. – Vol. 14 (3). – P. 237-246.
252. Szallasi A., Di Marzo V. New perspectives on enigmatic vanilloid receptors // *Trends Neurosci.* – 2000. – Vol. 23 (10). – P. 491-497.
253. Oz M. Receptor-independent effects of endocannabinoids on ion channels // *Curr. Pharm. Des.* – 2006. – Vol. 12 (2). – P. 227-239.
254. Hermann H., Lutz B. Coexpression of the cannabinoid receptor type 1 with the corticotropin-releasing hormone receptor type 1 in distinct regions of the adult mouse forebrain // *Neurosci. Lett.* – 2005. – Vol. 375 (1). – P. 13-18.
255. Shimizu T., Lu L., Yokotani K. Possible inhibitory roles of endogenous 2-arachidonoylglycerol during corticotropin-releasing factor-induced activation of central sympatho-adrenomedullary outflow in anesthetized rats // *Eur. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 641 (1). – P. 54-60.
256. Muccioli G. G., Naslain D., Backhed F. et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis // *Mol. Syst. Biol.* – 2010. – Vol. 6. – P. 392.
257. De Souza E. D. Corticotropin-releasing factor receptors: physiology, pharmacology, biochemistry and role in central nervous system and immune disorders // *Psychoneuroendocrin.* – 1995. – Vol. 20 (8). – P. 789-819.
258. Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain // *Prog. Neurobiol.* – 1999. – Vol. 58 (4). – P. 315-348.
259. Di Marzo V., Bisogno T., De Petrocellis L. et al. Biosynthesis and inactivation of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol in circulating and tumoral macrophages // *Eur. J. Biochem.* – 1999. – Vol. 264 (1). – P. 258-267.

260. Maccarrone M., De Retrocellis L., Bari M. et al. Lipopolysaccharide downregulates fatty acid amide hydrolase expression and increases anandamide levels in human peripheral lymphocytes // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2001. – Vol. 393 (2). – P. 321-328.
261. Liu J., Batkai S., Pacher P. et al. Lipopolysaccharide induces anandamide synthesis in macrophages via CD14/MAPK/phosphoinositide 3-kinase/NF-kappaB independently of platelet-activating factor // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278 (45). – P. 45034-45039.
262. Hoareau L., Buysse M., Festy F. et al. Anti-inflammatory effect of palmitoylethanolamide on human adipocytes // *Obesity.* – 2009. – Vol. 17 (3). – P. 431-438.
263. Engeli S., Bohnke J., Feldpausch M. et al. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54 (10). – P. 2838-2843.
264. Matias I., Gonthier M. P., Orlando P. et al. Regulation, function, and dysregulation of endocannabinoids in models of adipose and beta-pancreatic cells and in obesity and hyperglycemia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91 (8). – P. 3171-3180.
265. Di Marzo V., Cote M., Matias I. et al. Changes in plasma endocannabinoid levels in viscerally obese man following a 1 year lifestyle modification programme and waist circumference reduction: association with changes in metabolic risk factors // *Diabetologia.* – 2009. – Vol. 52 (2). – P. 213-217.
266. Izzo A. A., Piscitelli F., Capasso R. et al. Peripheral endocannabinoid dysregulation in obesity: relation to intestinal motility and energy processing by food deprivation and re-feeding // *Br. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 158 (2). – P. 451-461.
267. Blüher M., Engeli S., Klötting N. et al. Dysregulation of the peripheral and adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity // *Diabetes.* – 2006. – Vol. 55 (11). – P. 3053-3060.
268. Di Marzo V., Verrijken A., Hakkarainen A. et al. Role of insulin as a negative regulator of plasma endocannabinoid levels in obese and nonobese subjects // *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 161 (5). – P. 715-722.
269. Van Gaal L. F., Rissanen A. M., Scheen A. J. et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365 (9468). – P. 1389-1397.
270. Tam J., Vemuri V. K., Liu J. et al. Peripheral CB1 cannabinoid receptor blockade improves cardiometabolic risk in mouse models of obesity // *J. Clin. Invest.* – 2010. – Vol. 120 (8). – P. 2953-2966.
271. Воробьев А. А., Абрамов Н. А., Бондаренко В. М., Шендеров Б. А. Дисбактериозы – актуальная проблема медицины // *Вестн. РАМН.* – 1997. – № 2. – С. 4-7.
272. Бондаренко В. М., Боев Б. В., Лыкова Е. А., Воробьев А. А. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 1988. – № 1. – С. 66-77.
273. Иванова Т. Н. Микробиологические особенности дисбиоза кишечника у жителей крайнего севера: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2007. – 27 с.
274. Доклад UNFPA. Народонаселение мира в 2009 году. – www.un.org/ru/development/.../population.shtml
275. Ермаков С. П. – 1999. – <http://www.sci.aha.ru/ATL/ra8.htm>
276. Ростат, коэффициенты смертности по основным классам причин смерти. – http://www.gks.ru/free_doc/2008/demo/osn/05-07.htm
277. Саттеруэйт М. Патология насилия. – http://www.expert.ru/.../prichiny_demograficheskoy_katastrofy/
278. Ткаченко Е. И. Питание, эндоэкология человека, здоровье, болезни. Современный взгляд на проблему их взаимосвязи // *Тер. арх.* – 2004. – № 2. – С. 67-71.
279. Ткаченко Е. И. Горизонты и точки соприкосновения гастроэнтерологии и науки о питании в XXI веке: Актовая речь. – СПб., 2005.
280. Kaushik S., Kaler P., Rfur J. Chronic cold stress-induces alteration in brush border membrane composition and enzyme activities in rat intestine // *Indian J. Biochem. Biophys.* – 2003. – Vol. 40. – P. 180-185.

281. *Beumer C., Wulferink M., Raaben W.* et al. Calf intestinal alkaline phosphatase, a novel therapeutic drug for lipopolysaccharide (LPS)-mediated diseases, attenuates LPS toxicity in mice and piglets // *J. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 307 (2). — P. 737–744.

282. *Vaishnava S., Hooper L. V.* Alkaline phosphatase: keeping the peace at the gut epithelial surface // *Cell Host Microbe.* — 2007. — Vol. 2 (6). — P. 365–367.

283. *Goldberg R. F., Austen W. G. Jr., Zhang X.* Intestinal alkaline phosphatase is a gut mucosal defense factor maintained by enteral nutrition // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2008. — Vol. 105 (9). — P. 3551–3556.

284. *Lalles J.-P.* Intestinal alkaline phosphatase: multiple biological roles in maintenance of intestinal homeostasis and modulation by diet // *Nutr. Rev.* — 2010. — Vol. 86 (6). — P. 323–332.

285. *Prabhu R., Anup R., Balasubramanian K. A.* Surgical stress induces phospholipid degradation in the intestinal brush border membrane // *J. Surg. Res.* — 2000. — Vol. 94 (2). — P. 178–184.

286. *Prabhu R., Thomas S., Balasubramanian K. A.* Surgical stress-induced alterations in retinoid metabolism in the small intestine: role of oxygen free radicals // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2005. — Vol. 434 (2). — P. 299–305.

287. *Malo M. S., Biswas S., Abedrapo M. A.* et al. The pro-inflammatory cytokines, IL-1beta and TNF-alpha, inhibit intestinal alkaline phosphatase gene expression // *DNA Cell. Biol.* — 2006. — Vol. 25 (12). — P. 684–695.

288. *Lackeyram D., Yang C., Archbold T.* et al. Early weaning reduces small intestinal alkaline phosphatase expression in pigs // *J. Nutr.* — 2010. — Vol. 140 (3). — P. 461–468.

289. *Watson W. C., Murray E. S., Gardner M. D.* Regulation of intestinal alkaline phosphatase levels in the rat // *J. Clin. Path.* — 1967. — Vol. 20 (2). — P. 185–189.

290. *Poelstra K., Bakker W. W., Klok P. A.* et al. A physiologic function for alkaline phosphatase: endotoxin detoxification // *Lab. Invest.* — 1997. — Vol. 76 (3). — P. 319–327.

291. *Fukushima K., Sasaki I., Takahashi K.* et al. Lipopolysaccharide exhibits synergistic enhancement of butyrate-induced and retinoic acid-mediated alkaline phosphatase activity on small intestinal epithelial cell line, IEC-6 // *Digestion.* — 1998. — Vol. 59 (6). — P. 683–688.

292. *Shor R., Halabe A., Rishver S.* et al. Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 2006. — Vol. 36 (1). — P. 67–72.

293. *Datta H. K., Malik M., Neely R. D.* Hepatic surgery-related hypophosphatemia // *Clin. Chim. Acta.* — 2007. — Vol. 380 (1–2). — P. 13–23.

294. *Long J., Zaborina O., Holbrook C.* et al. Depletion the phosphate following surgical injury activates the virulence of *P. aeruginosa* causing lethal gut-derived sepsis // *Surg.* — 2008. — Vol. 144 (2). — P. 189–197.

295. *Drandhuber B. J., Allerud V. S., Falbel T. G., McKay D. B.* Mapping the enzymatic active site of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A // *Proteins.* — 2002. — Vol. 70 (12). — P. 7136–7139.

ГЛАВА 11. ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСБАЛАНСА: ПОРА СКАЗАТЬ ПРАВДУ

11.1. Диагностики микроэкологических нарушений

Вопросам микроэкологии в последние десятилетия все больше внимания уделяют как специалисты клинических дисциплин, так и экспериментаторы медико-биологического профиля. Несмотря на разночтения, оживленные дискуссии (характерно для периода становления) [1–3], постепенно формируется понятийный аппарат дисциплины, очерчиваются предмет и методы, цели и задачи исследований в данной области. Становится все более очевидным, что предмет микроэкологии — саморегулирующиеся взаимосвязи между макроорганизмом и его микрофлорой, системные взаимосвязи внутри микробиоценозов в определенных условиях среды обитания с учетом филогенетического и онтогенетического аспектов. Микроэкологические исследования, выявляя биологическую значимость этих взаимосвязей и условия их поддержания, в конечном итоге проводятся с целью решения задач сохранения (восстановления) состояния эубиоза — оптимального, эволюционно сложившегося динамического равновесия между макроорганизмом и его симбионтами, обеспечивающими нормальное функционирование физиологических систем макроорганизма. В последнее десятилетие были созданы базисные предпосылки для качественного скачка в становлении и развитии микроэкологии как научной медико-биологической дисциплины. Микроэкология вступила в новый многообещающий этап развития благодаря революционным достижениям биологии XXI века, которая становится по-настоящему интегративной и многомерной (high dimensional biology). Использование молекулярно-генетических методов для типирования микроорганизмов [4, 5], молекулярных методов в изучении регуляторных механизмов экспрессии генов и взаимосвязей в сложных биологических системах, таких действительно высоких технологий, как:

— геномика (раздел молекулярной генетики, предмет изучения — гены и геномы живых организмов) [6, 7];

— транскриптомика (предмет изучения — качественное и количественное определение всех мРНК в живой системе, установление закономерностей экспрессии генов, кодирующих белки) [8–10];

— протеомика (предмет изучения — свойства белков и их взаимодействия в живой системе) [11, 12];

— метаболомика (предмет изучения — уровень и динамика всей совокупности метаболитов в живой системе) [13–16];

— гликомика (предмет изучения — структура и свойства гликанов и углеводсвязывающих белков) [17–19];

— биоинформатика (технологии анализа и моделирования молекулярно-биологических систем путем использования достижений математического анализа, информационной теории, информационных баз данных) [20, 21] — и предопределило качественный скачок в развитии микроэкологии и, наверное, предопределило дальнейшее развитие медицины.

Именно такие технологии исследований позволяют получать недоступные ранее объемы экспериментальных данных, видеть всю многогранность взаимо-

действия макроорганизма и его микробиоты, динамику взаимосвязей внутри каждой из взаимодействующих систем во всем многообразии нюансов. Этот впечатляющий технологический прорыв в проведении медико-биологических исследований, несомненно, создает условия для новых обобщений, концепций, теорий и, возможно, смены парадигм в биологии и медицине. Системная биология и новые технологии создают предпосылки для трансформации рефлексивной содержательной сути современной медицины в медицину предсказательную, персонализированную, профилактическую, соучастующую [21].

Помимо фундаментальных медико-биологических исследований, закладывающих базис медицины будущего, существуют и ежедневная рутинная лабораторная диагностика, и клиническая практика. Приступая к рассмотрению вопросов диагностики микробиологических нарушений, следует обратиться к общетеоретическим, по сути дела, мировоззренческим аспектам проблемы. По нашему мнению, важно учитывать:

- «микробиологический дисбаланс» не является синонимом патологического состояния (заболевания) и как нозологическая форма даже не упоминается в Международном классификаторе заболеваний человека (МКБ-10), принятом в нашей стране и во всем мире [22];

- микробиологическую систему человека следует рассматривать как целостную совокупность микробиоценозов, занимающих различные биотопы организма; наибольшее число микроорганизмов вегетирует в желудочно-кишечном тракте (75–78%), остальные заселяют мочеполовые пути (до 2–3% у мужчин и до 9–12% у женщин) и кожный покров; 90% микроорганизмов, из присутствующих в ЖКТ, являются резидентными (аутохтонными, т. е. постоянно присутствующими), около 10% составляет факультативная (нерезидентная) микрофлора, и только 0,01–0,02% приходится на долю транзитных микроорганизмов [23];

- микробиологический дисбаланс — системное явление (обуславливается системностью изменений паттерна экспрессируемых факторов резистентности, состояния иммунной и эндокринной систем), проявляющееся альтерацией микробиоценозов различных микробиологических ниш макроорганизма [24–28]; коррекция (купирование) микробиологических нарушений проявляется множеством благоприятных системных эффектов [29];

- системный микробиологический дисбаланс характеризуется отсутствием спонтанной обратимости [30, 31], ассоциирован с изменением функционального состояния различных физиологических систем макроорганизма, что может способствовать формированию различных патологических состояний и ухудшению клинического течения заболеваний [32–35];

- видовая композиция микробиоценозов микробиологических ниш уникальна у каждого человека (даже у монозиготных близнецов), изменяется с возрастом и может претерпевать резкую динамику под влиянием возмущающих факторов [36–39];

- микробиологические нарушения в отдельной микробиологической нише могут быть кратковременными в виде дисбиотической реакции (спонтанно обратимое состояние при устранении возмущающего фактора), так и стойкими в виде дисбактериоза как системного явления [23];

- вопреки широко распространенному мнению: «Совершенно очевидно, что дисбактериоз кишечника всегда вторичен и опосредован основным заболеванием» [40], микробиологический дисбаланс не всегда вторичное явление [1] и может выступать как первичный феномен (как один из этиологических

факторов) в хронобиологической детерминированности патологических состояний [29, 41, 42]; макроорганизм и его аутохтонная микрофлора, как составные части единой надорганизменной биологической сущности, находятся в диалектической взаимосвязи — изменение состояния любой из составляющих данного биологического образования является причиной динамики другой (сопряженной) составляющей, т. е. микробиологические нарушения могут быть как первичным явлением, так и вторичным.

Наличие микробиологического дисбаланса можно заподозрить, если у пациента наблюдается хроническая (соматическая, урологическая, гинекологическая, стоматологическая и т. п.) патология, дисфункции иммунной и эндокринной систем, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, симптомы интоксикации, синдромы мальабсорбции и хронической усталости (не нашло подтверждения предположение о том, что синдром хронической усталости вызывается вирусом ХМРV [43]). Также становится понятным, почему терапия заболеваний на фоне дисбиоза во многом напоминает занятие по транспортировке жидкости в дырявой емкости. Поэтому диагностика дисбиотических состояний (определение формы, вида и степени выраженности дисбиоза) с целью аргументированного подбора адекватных средств и способов, обеспечивающих эффективную коррекцию микробиологических нарушений, представляет собой важную медико-биологическую проблему. Учитывая то, что три четверти клеточных элементов иммунной системы локализованы в желудочно-кишечном тракте и не меньшая часть микрофлоры человека вегетирует там же, микробиоте ЖКТ можно рассматривать в качестве основного диагностического тест-объекта, отражающего микробиологическое благополучие не только системы пищеварения, но, в определенной степени, и других биотопов. Показатели микробиологического состояния полости рта, носоглотки, урогенитального тракта часто коррелируют с аналогичными оценочными характеристиками микробиоценоза желудочно-кишечного тракта.

К настоящему времени разработано множество технологий (методов) и способов их использования для оценки микробиологического состояния биотопов организма человека, которые условно можно подразделить на прямые и косвенные. Прямые методы диагностики микробиологического дисбаланса включают:

- 1) классические технологии:

- световая микроскопия и электронно-микроскопическое исследование биоматериала;

- гистохимические, морфологические и комбинированные исследования биопроб;

- микробиологические методы выделения и биотипирования микроорганизмов;

- 2) новейшие технологии:

- геномика;

- транскриптомика.

Косвенные методы оценки наличия и выраженности микробиологических нарушений также включают:

- 1) классические технологии:

- селективное определение уровня микробных тест-метаболитов, активности бактериальных тест-ферментов в биоматериале и биопробах;

- постановка нагрузочных проб с индикаторными химическими субстанциями, с последующим определением спектра и скорости накопления их метаболитов;

2) новейшие технологии:

- протеомика;
- метаболомика;
- гликомика.

При всей привлекательности новейших молекулярно-генетических методов оценки микробиологического статуса человека, их доступность для широкой лабораторной практики пока ограничена дороговизной лабораторной базы и расходных материалов. Поэтому наиболее распространенным методом диагностики состояния микробиоценоза кишечника остается классическое бактериологическое исследование кала. Порядок определения и оценки микробиологических нарушений состава микрофлоры кишечника регламентируется отраслевым стандартом «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника», утвержденным Приказом МЗ РФ 231 от 09.06.2003 г. В частности, данный ОСТ предписывает определение чуть более двух десятков видов бактерий при том, что кишечный микробиоценоз формируют более сорока тысяч различных видов микроорганизмов [44, 45]. И здесь важно понимание того, что «дисбактериоз», «дисбиоз», «микробиологический дисбаланс» суть понятия чисто бактериологические. И как данные общеклинического обследования (температура тела, артериальное давление и т. п.), общеклинических анализов (крови, мочи и т. п.) не решают всех диагностических проблем и сами по себе не являются диагнозом (нет нозологической формы «лейкоцитоз» или «протеинурия»), так и результаты бактериологического исследования кишечника содержимого не представляют собой клинического диагноза. Вместе с тем действующий ОСТ 91500.11.0004-2003 (Приказ МЗ РФ № 231 от 09.06.2003 г.) предписывает: «Поскольку дисбактериоз кишечника в ряде случаев протекает бессимптомно, решающее значение при постановке диагноза имеют микробиологические показатели». Вот такая неразбериха — клинических проявлений патологии, ее нозологической формы нет, а клинический диагноз все-таки ставить предписано. Относительная диагностическая значимость, длительность, трудоемкость, высокая стоимость выполнения и необходимость привлечения квалифицированных специалистов для проведения бактериологических исследований формируют негативное отношение к данному методу лабораторной диагностики. Профессор А. Н. Маянский: «Фактически это дорогостоящее (тем более что тестирование рекомендуется делать в динамике), трудоемкое исследование с невысокой (если не с нулевой) отдачей. Принимая во внимание огромный опыт такого рода исследований, представляется возможным почти безошибочно ставить регламентированный инструкциями диагноз «дисбактериоз», опираясь на клинику». Данную точку зрения поддерживают многие гастроэнтерологи.

Такое положение дел, кризисное по сути, следует расценивать как острейшую потребность в доступном для общелабораторной практики методе, обеспечивающем не только скрининг, но и оценку степени выраженности микробиологических нарушений. По нашему мнению, в основе такого метода лабораторной диагностики микробиологического дисбаланса может быть определение физико-химических параметров внутрикишечного содержимого (значений показателей рН и окислительно-восстановительного потенциала). Физико-химические параметры внутрикишечной среды — показатели, отражающие состояние колонизационной резистентности, не выходящие при зубиозе за рамки узкого диапазона значений. И любое отклонение этих показателей за пределы границ соответствующих состоянию зубиоза, свидетельствует о потере микро-

экологического равновесия, а масштаб отклонений коррелирует со степенью выраженности микробиологических нарушений. Если учесть, что стоимость прибора с комплектом электродов для проведения рН-, редокс-метрии составляет порядка 10–20 тысяч рублей, а работа с ним не требует квалификации выше общелабораторной, то, наверное, это может быть решением проблемы диагностики микробиологических нарушений на ближайшее время.

11.2. Коррекция микробиологических нарушений

Необходимо сразу отметить, что коррекция микробиологического дисбаланса не входит в обязательные программы лечения больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сопровождающимися нарушениями микробиоценоза кишечника. А отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника», предписывает рассматривать дисбактериоз кишечника, фактически, как отдельную нозологическую форму: «Нозологическая форма: Дисбактериоз кишечника». Наверное, поэтому значительная часть врачей общей практики часто с энтузиазмом лечат именно «дисбактериоз» без учета основной патологии, состояния эндокринной и иммунной систем, экзогенных факторов, способствовавших возникновению микробиологического дисбаланса. При этом подбор средств терапии осуществляется эмпирическим путем. Естественно, в итоге и врача, и пациента, чаще всего, постигает горькое разочарование: обе стороны не устраивает низкая эффективность проводимого лечения.

Надо полагать, что такое положение вещей не случайно — базисные принципы коррекции микробиологических нарушений достаточно рельефно еще не очерчены, не сформулированы. Вместе с тем актуальность данной медико-биологической проблемы настолько велика, что побуждает экспериментаторов и клиницистов к энергичному поиску оптимальных средств и способов ее решения. Суммируя современные представления о принципах коррекции микробиологического дисбаланса, их можно изложить в следующем порядке:

- микробиологические нарушения, представляя собой индикатор физиологического неблагополучия организма, всегда ассоциированы с различными патологическими состояниями, которые могут быть как причиной, так и следствием микробиологического дисбаланса;
- минимизация хронического стресса (ограничение воздействия стрессиндуцирующих факторов физической, химической, биологической, психоэмоциональной природы) как этиологического фактора формирования дисбиотических состояний;
- диетотерапия (функциональное питание) — регулярное употребление адекватно сбалансированных в качественно-количественном отношении продуктов питания, содержащих достаточный объем балластных (неперевариваемых) полимеров углеводов (пищевых волокон), покрывающих физиологические потребности макроорганизма и симбиотной микробиоты желудочно-кишечного тракта в различных микро- и макронутриентах;
- восстановление/поддержание физиологических процессов пристеночного и полостного пищеварения (купирование воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта; коррекция расстройств желудочной, панкреатической, тонкокишечной секреции и желчеотделения; нормализация моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта);
- коррекция состава внутрикишечного содержимого (детоксикация, хелатирование металлов переменной валентности, обогащение фосфатами);

- создание условий, благоприятствующих вегетированию индигенной микрофлоры и восстановлению колонизационной резистентности;
- коррекция гормональных нарушений, местных и системных иммунных дисфункций; создание условий для оптимального функционирования эпигенетических регуляторных механизмов экспрессии генов;
- санация полости рта и верхних дыхательных путей;
- терапия соматической патологии;
- селективная деконтаминация патогенной и условно-патогенной микрофлоры (при верифицированной необходимости);
- длительное (не менее полугодя) интермиттирующее лечение в случаях выраженного микробиологического дисбаланса.

Питанию больных, как действенному элементу профилактики и терапии заболеваний, уделялось должное внимание во все периоды развития человеческой цивилизации. Еще Гиппократ считал, что пища в качественно-количественном отношении должна соответствовать разным стадиям болезни. Абу Али Хусейн ибн Абдаллах ибн Сина — философ и врач Древнего Востока — также придавал большое значение рациональной, разнообразной диете и соблюдению режима питания, рекомендуя употреблять побольше молочных и растительных продуктов [46]:

Нет пищи здоровее и полезней,
Чем овощей бальзам и фруктов сок.
Они целебней ото всех болезней
И жизни нашей продлевают срок.

Как всегда, были и крайности. Римский врач Асклепиад Вифинский (128–56 гг. до н. э., основоположник диетологии), совместно с учениками разработав подробные указания по использованию пищевых продуктов при лечении различных заболеваний, напроочь отвергал лекарственную терапию. И сегодня изучение роли диетического фактора и симбиотной микрофлоры в формировании иммунного статуса организма — бурно развивающийся и чрезвычайно интересный раздел иммунологии, позволяющий новыми глазами взглянуть на причины возникновения воспалительных, дисметаболических, дисрегуляторных состояний и наметить новые патогенетические обоснованные пути и средства их терапии.

Согласно требованиям к диетическим назначениям и ограничениям (приложение № 1 к ОСТ 91500.11.0004-2003) при дисбактериозе кишечника, в зависимости от преобладания симптомов основного заболевания или состояния, следует назначать лечебное питание, используя традиционно принятые диеты по М. И. Певзнеру.

Диета 3. Показания к применению: хронические заболевания кишечника с преобладанием синдрома дискинезии (запор) в период нерезкого обострения и ремиссии, а также при сочетании этих заболеваний с поражением желудка, печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы.

Общая характеристика: диета физиологически полноценная, с повышенным введением механических и химических стимуляторов моторной функции кишечника, с исключением продуктов и блюд, усиливающих процессы брожения и гниения в кишечнике, и сильных стимуляторов желчеотделения, секреции желудка и поджелудочной железы, веществ, отрицательно влияющих на функциональное состояние печени и органов желчеотделения (продукты, богатые эфирными маслами, холестерином; продукты расщепления жира, получающиеся при жарении, — альдегиды и акролеины).

Кулинарная обработка: пища в неизмельченном виде, приготовленная на пару, отварная; овощи и фрукты — в сыром и вареном виде. Энергетическая ценность: 2900–3300 ккал (12142–13816 кДж). Состав: белков 100–120 г, жиров 100–110 г, углеводов 400–450 г, свободной жидкости 1,5 л, поваренной соли 8–10 г. Масса суточного рациона — 3 кг. Режим питания: дробный (5–6 раз в сутки). Температура пищи: горячих блюд — 67–62 °С, холодных — ниже 15 °С.

Диета № 4. Показания к применению: острые заболевания и резкие обострения хронических заболеваний кишечника, проявляющиеся частым поносом и диспептическими явлениями (острые гастроэнтероколиты), хронические колиты и энтериты в фазе обострения, острая дизентерия, послеоперационный период после манипуляций на кишечнике.

Общая характеристика: диета с ограничением жиров, углеводов до нижней границы физиологической нормы при нормальном содержании белков, ограничение соли, резкое ограничение механических и химических раздражителей слизистой оболочки и рецепторного аппарата ЖКТ с исключением продуктов и блюд, усиливающих процессы брожения и гниения в кишечнике, а также сильных стимуляторов желчеотделения, секреции желудка и поджелудочной железы, веществ, раздражающих печень.

Кулинарная обработка: блюда готовятся в вареном виде или на пару, протертые. Энергетическая ценность: около 2000 ккал (8336 кДж). Состав: белков 90–100 г, жиров 70 г, углеводов 250 г, свободной жидкости 1, 5–2 л, поваренной соли 6–8 г. Масса суточного рациона 3 кг. Режим питания: дробный (5–6 раз в сутки). Температура пищи: горячих блюд — 57–62 °С, холодных — не ниже 15 °С.

Диета 4б. Показания к применению: острые заболевания кишечника в период затихания процесса (улучшение); хронические заболевания кишечника после резкого и умеренного обострения, а также в сочетании их с поражением других органов пищеварения (желудка, поджелудочной железы, печени желчевыводящих путей, а также в послеоперационном периоде после операций на кишечнике).

Общая характеристика: диета физиологически полноценная; нормальное содержание белков, жиров, углеводов; ограничение поваренной соли до нижней границы физиологической нормы (8–10 г), умеренное ограничение механических и химических раздражителей слизистой оболочки и рецепторного аппарата ЖКТ, исключение продуктов и блюд, усиливающих процессы брожения и гниения в кишечнике, а также сильных стимуляторов желчеотделения, секреции желудка, поджелудочной железы, веществ, раздражающих печень.

Кулинарная обработка: все блюда готовятся в вареном виде на пару, протертые. Энергетическая ценность: 2800–3170 ккал (11 723–13 272 кДж). Состав: белков 100–110 г, жиров 90–100 г, углеводов 400–450 г, свободной жидкости 1, 5 л, поваренной соли 8–10 г. Масса суточного рациона — около 3 кг. Режим питания: дробный (5–6 раз в сутки). Температура пищи: горячих блюд — 57–62 °С, холодных — не ниже 15 °С.

Диета 4в. Показания к применению: острые заболевания кишечника в период выздоровления как переход к полноценному питанию, хронические заболевания кишечника в период ремиссии (улучшения) и при сочетании этих заболеваний с поражением других органов желудочно-кишечного тракта (желудка, печени и желчевыводящих путей, поджелудочной железы).

Общая характеристика: диета физиологически полноценная, нормальное содержание белков, жиров, углеводов, ограничение поваренной соли до нижней

границы физиологической нормы (8–10 г), умеренное ограничение механических и химических раздражителей слизистой оболочки и рецепторного аппарата ЖКТ; исключение продуктов и блюд, усиливающих процессы брожения и гниения в кишечнике, а также сильных стимуляторов желчеотделения, секреции желудка, поджелудочной железы, веществ, раздражающих печень.

Кулинарная обработка: все блюда готовят в вареном виде или на пару, а также запекают в духовке; преимущественно в неизмельченном виде. Энергетическая ценность: 2900–3200 ккал (12 142–13 398 кДж). Состав: белков 100–110 г, жиров 100–110 г, углеводов 400–450 г, свободной жидкости 1,5 л, поваренной соли до 8–10 г. Масса суточного рациона — около 3 кг. Режим питания: дробный (5–6 раз в сутки). Температура пищи: горячих блюд — 57–62 °С, холодных не ниже 15 °С.

Требования приложения № 1 ОСТ 91500.11.0004-2003 (выделены в тексте курсивом) весьма лаконичны, не адаптированы для коррекции микробиологических нарушений и требуют детализации:

- с целью предупреждения (купирования) синдрома избыточного роста бактерий в тонкой кишке из диеты исключаются простые сахара (моно- и дисахариды — глюкоза, фруктоза, сахароза и т. п.) и продукты их содержащие (мед, варенье, сиропы и т. п.), фруктовые соки, сладкие свежие и сушеные фрукты и овощи; а также овощи богатые крахмалом (быстро расщепляется в кишечнике до простых сахаридов);

- из диеты исключаются грибы, сыры, сметана и йогурты, бобовые, изделия из белой муки, орехи, красное мясо и кулинарные изделия из него (свежие и консервированные), раки и морские членистоногие (крабы, лобстеры, креветки), соленые и маринованные овощи, дрожжевые продукты, любые алкогольные напитки (слабоалкогольные в том числе), кофеинсодержащие напитки и продукты (черный чай, кофе, какао, масло какао, шоколад и т. п.);

- следует избегать употребления продуктов, содержащих подсластители, красители, ароматизаторы и консерванты;

- вода, используемая для приготовления первых блюд и напитков, должна быть обязательно профильтрована с целью удаления остаточного хлора, оксидов железа и других загрязнений; вода, предназначенная для питья, после фильтрации обязательно подвергается кипячению [47–50];

- целесообразно употребление сырого яичного белка, содержащего значительное количество железосвязывающего протеина овотрансферрин, что резко снижает содержание ионов железа во внутрикишечном содержимом, являющихся «фактором роста» для условно-патогенной и патогенной микрофлоры [51–56];

- с целью оптимизации условий вегетирования в кишечнике симбионтных микроорганизмов показано употребление продуктов, отличающихся достаточно высоким содержанием пищевых волокон. Пищевые волокна (совокупность различных водорастворимых полисахаридов) не перевариваются (не расщепляются на моносахариды) эндогенными секретами желудочно-кишечного тракта человека и в неизменном виде достигают толстой кишки, где метаболизируются анаэробной («травоядной») симбионтной микрофлорой до короткоцепочечных жирных кислот. Короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат, бутират, валерат) являются основными энергетическими субстратами для эпителиоцитов слизистой оболочки толстой кишки [57–59], стимулирующими пролиферацию, дифференциацию клеток и образование муциновой слизи. Кроме того, пищевые волокна, фиксируя на своей обширной поверхности сим-

бионтные микроорганизмы, способствуют резкому увеличению их содержания в единицы внутрикишечного объема и возрастанию метаболической активности внутрикишечной среды. Поэтому при диетотерапии микробиологического дисбаланса целесообразно включение в рацион питания цельнозерновых хлебных продуктов и блюд из цельных зерен овса (овсяные хлопья).

Уровень короткоцепочечных жирных кислот в толстой кишке нежвачных млекопитающих составляет около 100 ммоль. В общем пуле этих кислот около 60% приходится на ацетат, 25% и 15% на пропионат и бутират, соответственно [60]. Короткоцепочечные жирные кислоты влияют на кровоснабжение толстой кишки [61], абсорбцию воды и электролитов [62], моторную функцию дистального отдела кишечника [63–67], на транспорт ионов [68], ингибируют обратную перистальтику (значимо в плане предупреждения синдрома избыточного роста бактерий в тонкой кишке) [69]. Эффекты короткоцепочечных жирных кислот, в определенной степени, опосредуются протеин G-зависимыми рецепторами GPR41 и GPR43 (локализованы на эпителиоцитах дистального отдела тонкой кишки, толстой кишки, энтероэндокринных и тучных клетках слизистой оболочки кишечника [60, 70–72]), активация которых сопровождается возрастанием уровня цитозольного ионизированного Ca^{2+} и снижением содержания внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата [73, 74]. Поэтому во избежание блокирования рецептор-зависимых эффектов короткоцепочечных жирных кислот посредством подавления активности фосфодиэстераз, обеспечивающих гидролитическое расщепление цАМФ [75], при диетотерапии микробиологических нарушений рекомендуется избегать употребления продуктов и напитков (шоколад, какао, кофе, чай), содержащих ингибиторы фосфодиэстераз — кофеин, теофиллин, теобромин и другие метилированные ксантины.

Уровень короткоцепочечных жирных кислот в дистальных отделах желудочно-кишечного тракта определяется присутствием и активностью анаэробной сахаролитической (индигенной) микрофлоры. Поэтому весьма вероятно, что рецепторы GPR41 и GPR43 участвуют и в мониторинге кишечной микробиоты посредством модулирования иммунореактивности. Косвенно об этом свидетельствует экспрессия GPR41 и GPR43-рецепторов клеточными элементами иммунной системы: полиморфноядерными нейтрофилами, моноцитами (тканевыми макрофагами), дендритными [74] и тучными клетками слизистой оболочки кишечника [70]. Убедительно продемонстрирована клиническая эффективность диетотерапии колитов с использованием короткоцепочечных жирных кислот и продуктов, содержащих пищевые волокна (предшественники короткоцепочечных жирных кислот) [76–81]. Особенно впечатляющие результаты были получены при употреблении в пищу проросших зерен ячменя в количестве 20–30 г в сутки — на фоне значительного увеличения содержания бифидобактерий и эубактерий, достоверно улучшалось состояние больных колитом.

Физиологические эффекты короткоцепочечных жирных кислот обусловлены способностью бутирата блокировать в энтероцитах активацию ядерного фактора транскрипции NF- κ B [82, 83] посредством подавления процесса деградации (активируемого цитокинами) белка-ингибитора NF- κ B [84], рецептор-опосредованного (GPR41 и GPR43) модулирования воспалительного и иммунного ответа [60, 85]. И, быть может, наиболее значима для обеспечения физиологического функционирования клеточных элементов слизистой оболочки толстой кишки способность короткоцепочечных жирных кислот влиять

на эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов. В частности, бутират способен обратимо ингибировать активность гистон-деацетилазы, что сопровождается обратимым гиперацетилированием гистонов [86, 87] и ведет к изменению структуры хроматина [88, 89]. Считается, что ацетилирование гистонов разрыхляет структуру хроматина, обеспечивая таким образом возможность взаимодействия факторов транскрипции с промоторами генов без прямого иницирования их транскрипции [90, 91]. Например, под влиянием бутирата стимулируется экспрессия IL-32α в колоноцитах [92].

Адгезионные свойства бактерий определяются палитрой углеводсвязывающих белков клеточной стенки микроорганизма и зависят от спектра гликановой декорации полипептидных цепей муцина [93, 94]. Более того, индигенные микроорганизмы оказывают влияние на профиль спектра лектинов, экспрессируемых эпителиоцитами толстой кишки [95]. Вместе с тем также известно, что структура полимерных цепей гликанов не кодируется в геноме, а определяется паттерном экспрессии и активности гликозилтрансфераз, участвующих в синтезе полисахаридов. Качественно-количественные характеристики гликанов, синтезируемых в организме млекопитающих, видоспецифичны и индивидуальны для каждого организма. То есть спектр экспрессируемых гликанов все же находится под жестким контролем. В данной связи, следует обратить внимание на то, что фенотип отдельной клетки и многоклеточного организма в целом определяется, главным образом, внегеномной частью ДНК (не содержащей информации об аминокислотных последовательностях полипептидных цепей), управляющей экспрессией генов [96]. Например, различия в окраске шерстяного покрова у генетически идентичных животных (фенотипическое различие) определяются эпигенетическими механизмами — степенью метилирования определенных участков ДНК [97]. Эпигенетическое управление экспрессией генов, соответственно современным представлениям, включает механизмы метилирования ДНК [98–102], различные обратимые ковалентные модификации структуры гистонов хроматина: фосфорилирование, убиквитинирование, ацетилирование, метилирование, сумоилирование (присоединение небольших убиквитин-подобных белков — small ubiquitin-like modifier — SUMO), АДФ-рибозилирование, гликозилирование [103–108] и регуляторные эффекты различных некодирующих РНК (miRNAs, piRNAs, esiRNAs), блокирующих экспрессию генов [109–113]. Считается, что эпигенетическая наследственная система менее стабильна, чем геном, и более чувствительна к различным возмущающим влияниям [114, 115]. Постепенно приходит понимание того, что эпигенетическое перепрограммирование — ключевой патогенетический механизм многих заболеваний [116–118].

Детскому аутизму, патогенез которого ассоциирован с морфофункциональным созреванием синаптических связей в головном мозгу, часто сопутствуют дисбиотические нарушения [119–124], что наводит на мысль о связи данных состояний с витамин B₁₂-зависимым обменом метионина. В организме человека витамин B₁₂ в качестве кофермента входит в состав двух ферментов: метилмалонил-КоА-мутаза (катализирует превращение L-метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА) и метионин-синтазы (катализирует трансформацию аминокислоты гомоцистеин в аминокислоту метионин) [125]. Метионин-синтаза, обеспечивающая трансфер метильных групп на гомоцистеин в процессе синтеза метионина, обладает пятью функционально значимыми сайтами (доменами):

- сайтом метил-тетрагидрофолевой кислоты (SAM-доменом);
- доменом связывания S-аденозилметионина;

- CAP-доменом;
- гомоцистеиновым доменом;
- витамин B₁₂-связывающим сайтом, обеспечивающим обратимые изменения редокс-состояния атома кобальта в процессе катализа [126].

Процесс синтеза метионина начинается с поступления метильной группы из домена метил-тетрагидрофолевой кислоты на витамин B₁₂-содержащий сайт и заканчивается ее переносом на гомоцистеин. В отсутствие субстрата для синтеза метионина, витамин B₁₂-связывающий сайт (для предотвращения перехода «супернуклеофильного» атома кобальта в окисленное состояние с последующей лабильностью [127]) экранируется CAP-доменом [128, 129]. Если же окисление атома кобальта все же произошло, то на витамин B₁₂ передается метильная группа с SAM-домена, что и стабилизирует структуру фермента [130]. В данных условиях витамин B₁₂ с окисленным атомом кобальта способен покинуть активный центр фермента, что сопровождается утратой специфической функции метионин-синтазы и снижением уровня метионина в клетке [131]. Метионин (как и его деметилированная форма — гомоцистеин), незаменимая серосодержащая аминокислота, в виде S-аденозилметионина — главный донор метильных групп в организме, в том числе для обеспечения процесса метилирования внегеномной части ДНК, реализующей эпигенетическую регуляцию экспрессии генов. Метилирование соответствующих участков ДНК сопровождается блокированием транскрипции определенных генов, что и предопределяет фенотипические различия клеток при одном и том же геноме [130]. Соотношение уровней S-аденозилметионина и S-аденозилгомоцистеина ([SAM]/[SAH]) отражает потенциал метилирования организма, и этот показатель снижен у детей, страдающих аутизмом [130]. Назначение таким детям метил-B₁₂ формы витамина B₁₂ более прочно фиксирующейся в активном центре метионин-синтазы, сопровождается купированием клинических проявлений аутизма (иногда практически полным) [131].

Внимание к биохимии метионин-синтазы привлечено не для уточнения деталей патогенетических механизмов детского аутизма, а для актуализации возможной значимости витамин B₁₂-дефицитных состояний в возникновении и поддержании микробиологических нарушений. Действительно, если учесть распространенность B₁₂-гиповитаминоза [132–136] и возможность возникновения конкурентных отношений между aberrантной микрофлорой кишечника и макроорганизмом за витамин B₁₂ [137–139], то участие данного витамина в формировании/поддержании микробиологических нарушений, опосредованное изменением спектра экспрессируемых гликанов, становится весьма вероятным. Это участие реализуется, по-видимому, посредством модулирования эпигенетической регуляции при метионин-дефицитных состояниях. В условиях недостатка метионина, необходимого для метилирования ДНК и гистонов хроматина, может изменяться фенотипический паттерн клеток, находящийся под эпигенетическим контролем. Одно из проявлений метионин-дефицита — изменение колонизационной резистентности биотопов организма. В последнее время витамин B₁₂-дефицит в период беременности стали связывать с увеличением риска возникновения диабета второго типа и сердечно-сосудистых заболеваний у потомства — такое «эмбриональное программирование» может быть результатом нарушений процессов метилирования ДНК [140].

Короткоцепочечные жирные кислоты (бутират, пропионат и в меньшей степени ацетат), как эффективные обратимые ингибиторы деацетилаз гистонов

(ферментов, катализирующих удаление ацетильных групп с ϵ -N-ацетил-лизина гистонов), так же способны оказывать мощное влияние на функционирование эпигенетической регуляции, индуцируя глобальное гиперацетилирование белков хроматина. Гиперацетилирование гистонов, сопровождающееся увеличением дистанции между нуклеосомами и ДНК, обычно связано с повышением транскрипционной активности, т. е. со стимулированием экспрессии генов. Под влиянием бутирата стимулируется транскрипционная активность 450 различных генов, экспрессия некодирующих РНК, определяющих клеточную пролиферацию, дифференциацию и апоптоз энтероцитов, иммунореактивность и трансдукцию сигналов [141–143]. Кроме того, бутират оказывает существенное влияние на метаболизм пиримидинов и пуринов [142], увеличивает уровень фосфорилирования MAP-киназ, индуцирует экспрессию глутатион-S-трансфераз, каталазы и синтез глутатиона, способствуя возрастанию антиоксидантного потенциала энтероцитов [144, 145]. Бутират, как лиганд протеин G-зависимого рецептора GPR109A, супрессирует активацию фактора транскрипции NF- κ B в колоноцитах, подавляет экспрессию антиапоптотических генов (Bcl-2, Bcl-W, Bcl-xL, циклин D1), стимулирует транскрипционную активность проапоптотических генов (FAS-L, FAS-R, FADD и TNF-R1), что проявляется онко-превентивными и опухоле-супрессивными эффектами [146]. Помимо этого, бутират и пропионат, транслоцируясь в цитозоль стволовых клеток костного мозга с помощью транслоказы моносахаридов Slc5a8, посредством ингибирования гистондеацетилазы подавляют процесс формирования дендритных клеток (под влиянием короткоцепочечных жирных кислот подавляется экспрессия факторов транскрипции PU.1 и RelB), играющих существенную роль в презентации антигенов T-лимфоцитам, что проявляется иммуносупрессивным эффектом [147].

К сожалению, нам не встретились работы, посвященные рассмотрению вопросов эпигенетической регуляции при микробиологических нарушениях. Но косвенных свидетельств возможной ассоциированности данных явлений в публикациях имеется достаточно много:

- резидентные симбионты способны синтезировать витамин B₁₂, фолиевую кислоту [45, 148, 149], а также короткоцепочечные жирные кислоты [150], участвующие в модулировании механизмов эпигенетической регуляции экспрессии генов;

- композиция индигенной кишечной микрофлоры отличается пластичностью [151, 152], и при микробиологических нарушениях в спектре аберрантной микрофлоры ЖКТ могут преобладать витамин B₁₂-потребляющие микроорганизмы (например, *Lactobacillus gasseri/johnsonii*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. Lactis* и т. п.) [148, 153, 154] и уменьшаться доля сахаролитических микроорганизмов, продуцирующих монокарбоновые кислоты;

- микробиологический дисбаланс, витамин B₁₂-дефицитные состояния ассоциированы с альтерацией эпигенетической регуляции экспрессии генов и изменением фенотипических характеристик клеточных популяций и организма в целом, проявляющимися, в частности, в виде нервно-психических нарушений [155], когнитивных расстройств [156], нейродегенеративных изменений в ЦНС [157–159], детского аутизма [124] и онкологической патологии [160, 161];

- изменения паттерна экспрессии генов клеточными элементами слизистой оболочки кишечника происходят в течение всей жизни [162] под влиянием эндо- и экзогенных факторов, формируя неповторимую палитру эпигенетического дирижирования даже у каждого из монозиготных близнецов [163].

Таким образом, различия в эпигенетическом регулировании экспрессии гликозил-трансфераз клетками слизистой оболочки кишечника и является одним из факторов, формирующих своеобразие профиля гликанов энтероцитов и неповторимую индивидуальность кишечного микробиоценоза у каждого человека. И любые возмущающие влияния, модулирующие эпигенетические регуляторные механизмы (факторы химической, физической, биологической природы, психоэмоциональный стресс, неполноценная по качественно-количественным показателям диета) могут драматически изменить микробиологический статус организма. И, вероятнее всего, резистентность дисбиотических состояний прямо, либо косвенно связана с дефицитом факторов, оптимизирующих паттерн экспрессии генов (витамины, включая фолиевую кислоту и цианокобаламин, короткоцепочечные жирные кислоты и др.). Поэтому при коррекции дисбиотических состояний целесообразно назначение витамина B₁₂ и создание условий для бактериального синтеза короткоцепочечных жирных кислот в дистальных отделах желудочно-кишечного тракта.

Витамин B₁₂ абсорбируется в тонкой кишке при участии переносчика гликопротеиновой природы — фактора Кастла. Но даже и без участия специфических механизмов трансфера около 1% от общего количества кобаламина, поступившего в кишечник, успешно резорбируется. Физиологическая суточная потребность в витамине B₁₂ человека составляет всего 1,0–1,25 мкг/день, поэтому пероральное назначение цианокобаламина в дозе 100–200 мкг/день адекватно восполняет запасы организма [164–166]. Кобаламин в состав активных центров витамин B₁₂-зависимых энзимов входит в виде аденозилкобаламина, синтез которого резко тормозится в условиях оксидативного стресса. Поэтому антиоксиданты, подавляя реакции свободно-радикального окисления в клеточных мембранах, способствует интродукции активной формы витамина B₁₂ в энзиматические сайты соответствующих ферментов [167].

В качестве основного диетического фактора, способствующего увеличению продукции короткоцепочечных жирных кислот в толстой кишке, в настоящее время принято рассматривать пищевые волокна. Особой пищевой и терапевтической ценностью отличаются блюда и кулинарные изделия, приготовленные с использованием овса. Однако для ферментирования пищевых волокон требуется наличие сахаролитической анаэробной микрофлоры. И здесь мы подошли вплотную к проблеме роли и эффективности пробиотиков при коррекции микробиологического дисбаланса.

Согласно определению Всемирной Организации Здравоохранения, пробиотики — «Live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit on the host», т. е. «живые микроорганизмы, будучи примененными в адекватных количествах, способны оказывать оздоровительный эффект на организм человека» [168]. В качестве таких пробиотических «живых микроорганизмов» используются бифидобактерии: *Bifidobacterium bifidum*, *B. lactis*, *B. infantis*, *B. animalis*, *B. longum*, *B. breve*, *B. thermophilum*, *B. adolescentis* [169], лактобациллы — *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. casei Shirota*, *L. brevis*, *L. delbrueckii spp. Bulgaricus*, *L. johnsonii*, *L. reuteri*, *L. salivarius*, *L. helveticus*, *L. fermentum*, *L. cellobiosus*, *L. curvatus* [170, 171], бациллы — *Bacillus subtilis*, *B. licheniformis*, *B. coagulans*, *B. toyoi (cereus)*, *B. natto (subtilis)*, *B. clausii*, *B. polyfermentans*, *B. cereus (vietnami)*, *B. sphaericus*, *B. pumilus* [172–177], латокочки — *Lactococcus lactis spp. cremoris*, *L. lactis spp. lactis* [178, 179], кишечная палочка — *Escherichia coli* [180], стрептококки — *Streptococcus salivarius spp. thermophiles*, *S. cremoris*, *S. lactis*, *S. diacetylactis*, *S. intermedius* [181–183],

пропионибактерии — *Propionibacterium freudenreichii* [185], грибы и сахаромицеты — *Saccharomyces cerevisiae*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*, *Candida pintolopesii*, *Saccharomyces boulardii* [184].

Длительный клинический опыт применения, оценки безопасности и эффективности пробиотиков позволил сформулировать требования, предъявляемые к данным средствам [186–188]:

- стабильность клинических эффектов;
- отсутствие патогенности, токсичности;
- хорошая переносимость при длительном применении;
- наличие колонизационного потенциала (устойчивость к воздействию кислой среды, органическим и желчным кислотам, антимикробным факторам внутрикишечной среды);
- стабильность показателей жизнеспособности микроорганизмов при длительном (установленном) сроке хранения;
- достаточная эффективность, доказанная в контролируемых клинических испытаниях.

Принципиальным требованиям должны соответствовать и штаммы пробиотических микроорганизмов [187]:

- источником выделения пробиотических микроорганизмов может быть только здоровый человек;
- идентифицированность микроорганизма до вида по фено- и генотипическим признакам;
- наличие генотипического паспорта на микроорганизм;
- микроорганизм должен отличаться широким спектром антагонистической активности в отношении нерезидентной микрофлоры;
- пробиотический микроорганизм не должен угнетать активность нормальной микрофлоры;
- пробиотические штаммы бактерий должны отличаться безопасностью (отсутствие генов вирулентности) относительно человека (включая иммунологическую безопасность);
- стабильность биологической активности и соответствие технологическим требованиям.

При классификации пробиотиков в качестве системообразующих факторов используют количество штаммов микроорганизмов в рецептуре, их родовую принадлежность и наличие дополнительных компонент в составе препарата. Пробиотики предложено подразделять на монокомпонентные, монокомпонентные сорбированные, поликомпонентные, комбинированные (синбиотики); по составу — на бифидо-, лакто-, колисодержащие и состоящие из спорных бактерий и сахаромицет (самоэлиминирующиеся антагонисты) [189]. Условно выделяют несколько поколений пробиотиков [190]:

- 1-е поколение — монокомпонентные препараты, содержащие один штамм микроорганизмов (Колибактерин, Бифидумбактерин, Лактобактерин, Эугалан, Гастрофарм и др.);
- 2-е поколение — самоэлиминирующиеся антагонисты нерезидентной микрофлоры (Споробактерин, Бактиспорин, Биоспорин, Бактисубтил, Энтерол и др.);
- 3-е поколение — поликомпонентные препараты, в состав которых включены несколько штаммов симбионтных микроорганизмов одного (Ацилакт, Аципол) или разных видов (Линекс, Бифиформ), проявляющих синергизм действия против нерезидентной микрофлоры;

– 4-е поколение — препараты, представляющие собой иммобилизованные на инертном носителе (сорбенте) пробиотические микроорганизмы, отличающиеся повышенной колонизационной активностью и более выраженным проактивным действием.

Воздействие пробиотиков на организм человека проявляется [191–193]:

- эффектами общего характера (синтез нутриентов и биологически активных субстанций, модулирование состояния иммунной системы, кишечного микробиоценоза);
- изменениями локального характера (восстановление структурно-функциональной полноценности слизистой оболочки кишечника, благоприятной динамикой физико-химических параметров среды биотопа);
- клеточно-гуморальными эффектами (модулирование экспрессии иммуноглобулинов, цитокинов, гликанов, функционального состояния эпителиоцитов и клеток MALT-системы).

Изложенные выше требования к пробиотическим штаммам микроорганизмов, препаратам-пробиотикам — отражение концептуальных представлений о роли и месте симбионтной микрофлоры в обеспечении физиологического благополучия макроорганизма, о возможности ее прямой субституции при микроразбалансе. Основная цель, к достижению которой стремились при разработке и применении пробиотиков, — замещение нерезидентной микрофлоры аберрантного микробиоценоза пробиотическими штаммами симбионтных микроорганизмов. Исходя из этих же посылов определялся порядок применения пробиотиков, оценивалась эффективность данных средств коррекции микроразбаланса нарушений.

Перечень показаний к назначению пробиотикотерапии весьма обширен и постоянно расширяется: инфекционные и антибиотик-ассоциированные диареи, различные аллергические и инфекционно-аллергические заболевания, синдром раздраженной кишки и воспалительные заболевания толстой кишки, колоректальные и урогенитальные инфекции и злокачественные опухоли, кариес зубов и заболевания пародонта, инфекции ЛОР-органов и верхних дыхательных путей, дислипидемии, диабет второго типа, бактериальный вагиноз, ревматоидный артрит; профилактика респираторных инфекций у детей, инфекционных осложнений у хирургических больных и пациентов отделений интенсивной терапии [194–200]. В зависимости от особенностей и степени выраженности микроразбаланса пробиотикотерапию рекомендуется проводить курсами длительностью две-три недели, назначая тот, либо иной препарат-пробиотик. При необходимости курсы пробиотикотерапии повторяют — Приказ МЗ РФ № 231 от 09.06.2003 г. (ОСТ 91500.11.0004-2003).

Однако клиницисты все чаще ставят под сомнение эффективность и безопасность пробиотиков, указывая на то, что:

- пробиотическая микрофлора недостаточно устойчива к действию агрессивных факторов проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта и не достигает в должных количествах толстой кишки, где плохо приживается — через несколько суток после курсового назначения в кишечном содержимом она уже не обнаруживается [1];
- видовой состав пробиотической микрофлоры крайне скуден и даже отдаленно не воспроизводит разнообразие микроорганизмов биоценоза кишечника [194, 195];

— мнение о безвредности пробиотиков для пациентов оказалось не столь бесспорным, как представлялось ранее — накапливаются наблюдения о неэффективности (если не об опасности) пробиотикотерапии у больных в критически тяжелом состоянии [197–199]; описаны случаи пробиотик-ассоциированных сепсиса и септического эндокардита [200–205], абсцесса печени и плевропневмонии [206], бактериального менингита [207], фунгемии пробиотическими штаммами сахаромицетов [208, 209] и развитие D-лактат ацидоза у больных с синдромом «короткой кишки» [210, 211].

Перечисленные недостатки и опасности побуждают клиницистов конкретизировать показания, противопоказания к назначению пробиотиков и порядок проведения пробиотикотерапии (назначение пробиотиков противопоказано больным в критически тяжелом состоянии, при иммунодефицитных состояниях, при синдроме «короткой кишки» противопоказаны D-лактат-продуцирующие пробиотические штаммы бактерий и т. д.), а микробиологов-разработчиков — «улучшать» пробиотические штаммы микроорганизмов. «Улучшение» осуществляется путем отбора кислотоустойчивых, обладающих более выраженной адгезией к энтероцитам пробиотических штаммов микроорганизмов; создания поликомпонентных рецептур и лекарственных форм, обеспечивающих поступление микроорганизмов в дистальные отделы желудочно-кишечного тракта.

Однако в рамках доминирующей в настоящее время концепции субституции нерезидентных микроорганизмов аберрантного микробиоценоза пробиотическими симбионтными штаммами бактерий, эти усилия пока не увенчались заметными успехами. Налицо явный кризис — требуется смена целевой установки пробиотикотерапии. Мы полагаем, что эпителиальные клетки млекопитающих экспрессируют уникальный спектр молекул адгезии, которые способны взаимодействовать с определенными паттерн-ассоциированными детерминантами клеточной стенки микроорганизмов. Биологическая целесообразность такой «расточительности» заключается в обеспечении резистентности многоклеточных эукариот на видовом уровне к воздействию различных патогенов посредством затруднения их взаимодействия с плазматической мембраной и последующего проникновения в клетку. В исследованиях последних лет убедительно показано, что время персистенции пробиотических штаммов микроорганизмов в дистальных отделах желудочно-кишечного тракта ограничено 5–12 днями, ассоциировано с экспрессией специфических белков, ферментов синтеза гликанов в энтероцитах [212] и, кроме того, определяется палитрой декорирующих бактериальную клетку в качестве факторов адгезии полисахаридов, тейхоевых кислот и протеинов (в том числе углеводсвязывающих) [213–215]. И даже внутри каждого вида симбионтных микроорганизмов разнообразие спектра экспонируемых молекул адгезии весьма велико [215].

Таким образом, можно констатировать наличие потрясающе широкого субъект-специфичного разнообразия декорирующих элементов, локализованных на плазматической мембране эпителиоцитов млекопитающих, и штамм-специфичного паттерна молекул адгезии на клеточных стенках бактерий. Это сразу же ставит под сомнение адекватность метода определения *in vitro* адгезионных свойств пробиотиков относительно эпителиальных клеток человека (общепринятый тест [178, 216]) для поиска симбионтов, способных стать резидентными хотя бы в значимой части случаев при их использовании в качестве средства коррекции микробиологического дисбаланса. Адгезионная активность

индивидуальное свойство не только микроорганизма, она также определяется гено- и фенотипическими особенностями макроорганизма: штамм пробиотика, обладающий выраженной адгезией к эпителиоцитам одного человека, может, практически, не фиксироваться на эпителиальных клетках другого [217]. Полная утрата симбионтной микрофлоры невосполнима ни путем спонтанного восстановления зубиоза, ни за счет пробиотиков.

Последнее утверждение выглядит удручающе фатально-пессимистичным в рамках общепринятой концепции цели и задач пробиотикотерапии. Но восприятие проблемы и врачом, и пациентом станет более оптимистичным, если пробиотики будут рассматриваться лишь как средства, создающие благоприятные условия для постепенного заселения различных биотопов организма при микробиологическом дисбалансе новой резидентной микрофлорой. Следовательно, пробиотики призваны лишь обеспечить возможность селекции макроорганизмом новых симбионтов для формирования нового резидентного микробиоценоза. Такое видение целевой предназначенности пробиотикотерапии сразу же ведет к пересмотру приоритетных качеств данных препаратов. Не подвергая сомнению традиционные, проверенные клинической практикой критерииальные требования, предъявляемые к пробиотическим штаммам, следует их дополнить. Нам представляется, что пробиотические препараты должны включать штаммы-продуценты бутирата и витамина B₁₂. Экспрессия факторов адгезии эпителиоцитами контролируется, в значительной степени, эпигенетическими механизмами, модулирующее влияние на функциональное состояние которых оказывают бутират и цианокобаламин. Бутират, будучи основным источником энергии для колоноцитов и ингибитором деацетилазы гистонов, обладает иммуномодулирующей, противовоспалительной активностью и способен нормализовать барьерную функцию слизистой оболочки кишечника посредством стимулирования синтеза муцина, антибактериальных пептидов и структурных элементов плотных клеточных контактов [218, 219]. Бутират-продуцирующие микроорганизмы *Clostridium* групп IV и XIVa (сульфат-редуцирующие бактерии типа *Fermicutes*) являются обычными представителями микробиоты желудочно-кишечного тракта человека [150, 220] и, вполне вероятно, некоторые из них могут претендовать на роль пробиотических [221–223]. Относительно витамина B₁₂-продуцирующих микроорганизмов со всей определенностью можно утверждать, что таковые в составе нормальной кишечной микрофлоры имеются [45, 148, 149] и некоторые из них, скорее всего, могут соответствовать требованиям, предъявляемым к пробиотикам. Перспективы создания и использования поликомпонентных рецептур, включающих взаимодополняющие друг друга пробиотические штаммы, в совокупности экспрессирующие широкий спектр физиологически активных соединений, способствующих формированию полноценного симбионтного микробиоценоза, выглядит многообещающе. Среди желательных качеств (паспортных характеристик) для пробиотических штаммов микроорганизмов можно выделить и способность стимулировать вегетирование других симбионтов. В настоящее время, в отсутствие сертифицированных витамин B₁₂-продуцирующих пробиотиков, в программу фармакологической коррекции микробиологических нарушений следует включать препараты витамина B₁₂.

Только в последнее десятилетие стала проявляться плеiotропность физиологических эффектов витамина D₃ (кальцитриола) и, в частности, его роль в осуществлении защитных функций эпителиальных барьеров [224], а также

новые аспекты (ассоциированные с кальцитриолом) участия в реализации этих протективных функций симбионтных микроорганизмов [225]. Установлено, что эпителиоциты при контакте с нерезидентными микроорганизмами потенциально способны резко увеличить экспрессию таких полипептидных факторов защиты, как кателицидин и дефензин- β -2, обладающих широким спектром противомикробного действия, активных в отношении многих вирусов, грибов и отличающихся способностью нейтрализовать липополисахарид (эндотоксин) грамотрицательных бактерий [226–228]. Кателицидин, помимо прочего, стимулирует ангиогенез и митотическую активность клеток, способствует поддержанию структурно-функциональной полноценности эпителиальных барьеров [229]. Но эти защитные реакции эпителиоцитов эффективно реализуются только в присутствии активной формы витамина D_3 . Превращение 25-гидроксивитамина D_3 в его активную форму ($1\alpha,25(OH)_2D_3$) катализируется 1α -гидроксилазой CYP27B1, а катаболическая трансформация $1\alpha,25(OH)_2D_3$ осуществляется при участии монооксигеназы CYP24A1 [230]. Экспрессия данных изоформ цитохрома P-450 (и CYP27B1, и CYP24A1), рецептора витамина D_3 контролируется эпигенетическими регуляторными механизмами [231, 232].

Стимулирование (оптимизирование) процессов метилирования ДНК (в частности, промоторов генов CYP27B1 и CYP24A) сопровождается модулированием экспрессии и фермента синтеза активной формы витамина D (CYP27B1), и энзима катаболизма $1\alpha,25(OH)_2D_3$. Кроме того, в этом процессе участвует и другой регуляторный эпигенетический механизм — репрессивная модификация гистонов посредством ацетилирования, особенно значимый для CYP24A1. Поэтому совместное действие трихостатина A (ингибитор деацетилаз гистонов) и 5-аза-2'-деоксицитидина (ингибитор ДНК-метилтрансфераз) в эксперименте проявляется высокозначимым увеличением 1α -гидроксилазной активности в клетках [231, 233]. В физиологических условиях активная форма витамина D_3 ($1,25(OH)_2D_3$) аутокринно/паракринным образом участвует в регуляции пролиферации, дифференциации и апоптоза энтероцитов, чему способствует достаточный уровень обеспеченности организма витамином D, биодоступным кальцием и фолатами [230]. *In vivo* оптимальный уровень активности энзимов (синтеза и катаболизма) витамин D-зависимой регуляторной системы в эпителиальных клетках индуцируется только при контакте микроорганизмов с соответствующими рецепторами распознавания эпителиоцитов (симбионтные микроорганизмы стимулируют поддержание фоновой 1α -гидроксилазной активности клеточных элементов эпителиальных барьеров) [234]. Иммуномодулирующее действие $1,25$ -дигидроксивитамина D_3 опосредуется его рецепторами и осуществляется посредством влияния на активность факторов транскрипции NF-AT и NF- κ B, либо реализуется при взаимодействии рецепторного комплекса с воспринимающими витамин D_3 элементами промоторных областей генов. В условиях витамин D_3 -дефицита подавляется продукция антибактериальных пептидов в кишечнике, что сопровождается многократным (50-кратным) увеличением показателя бактериальной обсемененности ткани кишечной стенки [235]. При решении проблемы коррекции микробиологических нарушений следует учитывать свойства метаболитов витамина E и липоевой кислоты как ингибиторов гистондеацетилазы [236] и антиоксидантные эффекты витамина D_3 . Витамин D_3 , стимулируя генную экспрессию глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (ключевого энзима пентозофосфатного пути окисления глюкозы), обеспечивающей редуцирование пиридинового нуклеотида [NAD(P)⁺] в цитозоле клеток и, сле-

довательно, способствует быстрому восстановлению окисленных форм водо- и жирорастворимых антиоксидантов. То есть витамин D_3 , интенсифицируя процесс рециклизации антиоксидантов, увеличивает их антирадикальную емкость, поддерживая активность системы неферментативного гашения свободнорадикальных реакций. Кроме того, $1,25$ -дигидроксивитамин D_3 существенным образом увеличивает уровень глутатиона в цитозоле клеток [237]. Поэтому, учитывая распространенность гиповитаминоза D_3 в осенне-зимний период среди населения умеренных широт [238] и ассоциированность функционального состояния эпителиальных барьеров с обеспеченностью организма кальцитриолом, назначение витамина D_3 в дозе 4000 МЕ (100 мкг), обеспечивающей суточную физиологическую потребность человека [239], представляется вполне целесообразным и необходимым при коррекции дисбиотических состояний. Наиболее оптимальным будет назначение витамина D в комплексе с другими витаминами: α -токоферолом, цианокобаламином и фолатами, дополняя их α -липоевой кислотой. Тиоктовая кислота, будучи дитиолом, представляет собой эффективный гаситель свободных радикалов [240–242], обладает способностью модулировать эпигенетическую регуляцию путем ингибирования гистондеацетилазы (как и метаболиты витамина E) [236] и изменения редокс-состояния тиоловых групп гистонов [243].

При коррекции микробиологического дисбаланса посредством диетической и пробиотикотерапии, не менее значимо использование и пребиотиков. Впервые понятие «пребиотик» в научный обиход было введено полтора десятилетия назад (в 1995 г.) G. Gibson и M. Roberfroid [244, 245]. Термином «пребиотик» предлагалось обозначать неперевариваемые пищевые ингредиенты, оказывающие позитивный эффект на макроорганизм путем селективной стимуляции роста и/или метаболической активности одного или ограниченного числа видов бактерий в толстой кишке. В дальнейшем авторы концепции внесли в определение уточнение, подчеркнув, что пребиотические пищевые ингредиенты должны селективно ферментироваться микроорганизмами и сформулировали требования, которым должны соответствовать пребиотики [246, 247]:

- обладать устойчивостью к действию кислотной среды желудка, гидролитических энзимов желудочно-кишечного тракта и не подвергаться гастроинтестинальной абсорбции;
- отличаться свойством достаточно легко ферментироваться кишечной микрофлорой;
- обладать свойством селективно стимулировать рост и/или метаболическую активность кишечных бактерий, ассоциированных с самочувствием и здоровьем человека. Последнее определение принято научным сообществом и не претерпело изменений за прошедшие годы [248]. Этими же авторами была предложена и концепция синбиотиков, как комбинация про- и пребиотиков.

К наиболее изученным пребиотикам, удовлетворяющим специфическим требованиям, относятся моносахарид тагатоза, синтетический дисахарид лактулоза и некоторые олигосахариды (например, фруктоолигосахарид инулин) [246–250]. Механизм оздоравливающего действия пребиотиков известен: не подвергаясь метаболической трансформации в проксимальных отделах желудочно-кишечного тракта, они утилизируются в качестве энергетического субстрата в толстой кишке симбионтными (в том числе пробиотическими) микроорганизмами (преимущественно бифидо- и лактобактериями), обеспечивая их рост и активность. В процессе бактериальной утилизации пребиотиков об-

разуются короткоцепочечные жирные кислоты, оказывающие благоприятные локальные и системные эффекты. Значимым аспектом физиологической активности пребиотиков можно считать и увеличение абсорбции ионов кальция под их влиянием [248, 251, 252]. В качестве натуральных пребиотиков в состав женского молока входят лактоза и олигосахариды, которые до недавнего времени отсутствовали в смесях для искусственного вскармливания. В настоящее время в состав таких смесей входят различные комбинации галакто- и фруктоолигосахаридов [253].

Однако, не соответствуя принятым критериальным качествам, целый ряд соединений обладает пребиотик-подобной активностью. Пребиотические эффекты характерны для таких соединений, как:

- ферменты с β -галактозидазной (лактазной) активностью, способные отщеплять галактозу, входящую в состав гликозидов, ганглиозидов, лактозилцерамидов, ди- и олигосахаридов [254–256];
- полиненасыщенные жирные кислоты [257, 258];
- бактериальные лектины [259, 260];
- связывающие ионы железа полипептиды (лактоферрин, овотрансферрин) [261, 262];
- органические кислоты [263–266];
- некоторые лекарственные препараты (новокаин, мексидол, энтеросорбенты) [267–269].

На первый взгляд, между перечисленными препаратами нет ничего общего. Но это только на первый взгляд. Все они, как истинные пребиотики, стимулируют рост и/или активность симбионтной микрофлоры посредством:

- обеспечения аутохтонной микрофлоры пищевыми субстратами (β -галактозиды);
- непосредственно сами выступают в качестве нутриентов для симбионтов (органические кислоты);
- являются факторами роста резидентной микрофлоры (новокаин, быстро трансформируясь в ЖКТ в парааминобензойную кислоту, обеспечивает симбионтов незаменимым предшественником фолиевой кислоты);
- и создают неблагоприятные условия для вегетирования нерезидентных бактерий:
 - лишают условно- и патогенную микрофлору такого ростового фактора, как ионы железа (лактоферрин, овотрансферрин, фосфорилированные производные эмоксипина);
 - блокируют адгезионную способность нерезидентных микроорганизмов (бактериальные лектины) и их антагонистическую активность в отношении симбионтов (сорбенты).

Можно констатировать, что явно назрела необходимость либо несколько расширить определение понятия «пребиотик», либо выделить соединения с пребиотик-подобной активностью в отдельную новую группу «эубиотиков». Эубиотики – соединения, способствующие восстановлению эубиоза путем улучшения условий вегетирования симбионтов и ухудшения их для нерезидентной микрофлоры. Если идти по пути расширенного толкования термина «пребиотик», то к пребиотикам следует относить субстанции (соединения), не используемые для обеспечения энергетических и пластических потребностей макроорганизма, но оказывающие на него благотворное действие посредством селективной стимуляции роста и/или активности симбионтной микрофлоры, либо

селективного подавления вегетирования и/или антагонистического потенциала нерезидентных микроорганизмов. Независимо от семантических аспектов вопроса, мы считаем важным включение в программу терапии дисбиотических состояний, в силу их высокой эффективности, средств фармакологической коррекции микробиологических нарушений (энтеросорбентов, эмоксипина, сукцината, новокаина и т. п.). Однако полагаем, что еще более значимо комплексное использование препаратов, обладающих пребиотик-подобной активностью.

В качестве способа коррекции микробиологических нарушений внимание исследователей и клиницистов привлекает селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта, направленная на снижение его обсемененности патогенной и условно-патогенной микрофлорой. Принято считать, что она показана при избыточном бактериальном росте в тонкой кишке, при выявлении высоких титров нерезидентных микроорганизмов в кишечном содержимом [270]. К средствам, используемым в качестве селективных деконтаминантов, относятся антибиотики, кишечные антисептики и бактериофаги. Использование первых оправдано только в исключительных случаях. Увлечение антибиотиками и кишечными антисептиками приводит к осложнениям. Они малоэффективны как средства профилактики гнойно-септических осложнений и часто только усугубляют микробиологический дисбаланс [271–275].

Налицо кризис концепции и практики не только селективной деконтаминации желудочно-кишечного тракта, но и антибиотикотерапии как таковой. Широкое использование антибактериальных средств в клинической практике, ветеринарии и животноводстве делало их все менее и менее эффективными [276–279]. По приблизительным подсчетам, только в США и только в сельскохозяйственном производстве ежегодно используется более одиннадцати миллионов килограммов антибиотиков [280]. Дело дошло до того, что эксперты ВОЗ вынуждены сделать предупреждение: распространение множественной антибиотикорезистентности патогенных микроорганизмов, весьма вероятно, вернет мир в доантибиотическую эру [281]. А ведь еще в 1945 году в интервью газете «The New York Times» лауреат Нобелевской премии А. Флеминг, не понаслышке зная о приспособляемости микроорганизмов к самым разнообразным условиям существования, предупреждал о том, что ненадлежащее использование пенициллина может привести к селекции резистентных «мутантных форм» *Streptococcus aureus*, которые могут стать причиной более серьезных инфекций, чем прежде [282]. Но гипнотизирующее действие клинической эффективности антибиотикотерапии было настолько непреодолимо, что и четверть века спустя после этого интервью Главный хирург США в 1965–1969 гг. William H. Stewart сформулировал тезис: пришло время закрыть книгу инфекций и объявить войну с эпидемиями выигранной [283]. А Нобелевский лауреат M. Burnet в соавторстве с D. White в 1972 году написал: «Наиболее вероятный прогноз относительно будущего инфекционных болезней – их ждет очень унылое будущее» [284].

Сама постановка вопроса о постантибиотической эре [285–287] требует поиска альтернативных решений. В качестве реальной альтернативы антибиотикам рассматриваются бактериофаги, гидролазы стенки бактерий и антибактериальные пептиды [288–292].

В группу антибактериальных пептидов (АБП) входят эукариотические и кодируемые фагами АБП, а также бактериоцины. Эукариотические антибактериальные пептиды обычно представляют собой катионные полимеры аминокислот (включают от 20 до 60 остатков аминокислот) молекулярной массой

1–5 кДа, способные взаимодействовать с анионными группировками цитоплазматической мембраны микроорганизмов и формировать в ней поры, быстро (в течение минут) ведущие к гибели прокариот [293–295]. Продуцируемые в организме человека дефензины, кателицидин LL-37 отличаются широким спектром бактерицидного действия относительно грамотрицательных и грамположительных патогенов, обладают выраженной фунгицидной и вирулицидной активностью [296–298], а гистатины представляют собой фунгициды [299, 300]. Современные технологии биохимического и биологического синтеза антибактериальных пептидов позволяют осуществить их производство в требуемых объемах [288]. Однако до внедрения АПБ в рутинную клиническую практику предстоит решить целый ряд проблем, в том числе повысить их устойчивость к действию протеолитических энзимов, уменьшить токсичность и аллергенность при парентеральном введении [301].

Другая подгруппа антибактериальных пептидов — бактериоцины, не проявляют активности в отношении микроорганизмов-продуцентов. Спектры специфической активности различных бактериоцинов могут сильно различаться. Некоторые из них проявляют бактерицидность только в отношении близкородственных видов, другие имеют широкий спектр микробицидной активности [302]. Механизм действия данных АБП не установлен и, по-видимому, практическое применение, скорее всего, найдут не сами бактериоцины, а пробиотические штаммы-продуценты этих пептидов [303, 304].

Одна из наименее изученных проблем микробиологии — бактериофаги как фактор формирования, поддержания и модулирования микробиоценозов макроорганизма. Только в последние годы, благодаря разработке и внедрению в научно-исследовательскую практику молекулярно-генетических методов, появилась реальная возможность приступить к оценке разнообразия фагов, в совокупности составляющих индивидуальный виром человека. Для более глубокого и полного понимания природы факторов, оказывающих влияние на микробиологическое благополучие человека, чрезвычайно важно определить влияние генетических особенностей организма на профиль вирома, спектр и значимость взаимосвязей вирома и симбионтных микробиоценозов. Первые же работы, выполненные с использованием технологий геномики и постгеномики, принесли весьма значимые и несколько неожиданные результаты. Оказалось, что спектр вирома кишечника людей весьма обширен и включает более 1200 генотипов бактериофагов [305], а по последним данным — более 4000 разновидностей вирусов [306]. Бактериофаги, по-видимому, в определенных условиях могут дестабилизировать микробиологическую систему желудочно-кишечного тракта, играя роль антигена или суперантигена [307], оказывая прямое модулирующее влияние на состояние иммунной системы [308]. Оказывая селективное давление (ограничивая конкурентные преимущества отдельных видов симбионтов), бактериофаги поддерживают видовое разнообразие симбионтной микробиоты. Поэтому соответственно колебаниям численности определенного вида симбионтных бактерий, титр видоспецифических бактериофагов подвержен высокоамплитудной динамике в течение относительно коротких промежутков времени (две недели) [309]. Бактериофаги по численности на порядок превышают число микроорганизмов в большинстве природных экосистем и способны изменять гено- и фенотип бактерий посредством переноса генов и реорганизации их генома [310]. В отличие от симбионтной микробиоты, профиль вирома дистального отдела желудочно-кишечного тракта человека не зависит от гено-

типа организма-хозяина, представляет собой фенотипическую характеристику макроорганизма, которая, несмотря на значительные межиндивидуальные различия, в течение длительных промежутков времени более чем на 95% остается без изменений [306]. Стабильность вирома желудочно-кишечного тракта людей, по-видимому, свидетельствует о достаточно мирном сосуществовании его с микробиотой. Постгеномные и молекулярно-генетические технологии позволили по-новому увидеть взаимосвязь и неразрывность всего сущего на Земле. Работами последнего десятилетия установлено, что фаги играют важную экологическую роль в масштабах биосферы [311–313], осуществляя двусторонний трансфер генов, оказывая существенное влияние на эволюцию про- и эукариот [314–316]. Повышенный интерес к вопросам биологии вирусов дал повод говорить об «эре вирусов» [317]. Особо интересует исследователей проблема вирома человека [318]. Фаготерапию стали рассматривать как один из возможных путей преодоления кризиса антибиотикотерапии [319–321].

Исторической справедливости ради, следует подчеркнуть, что данный вопрос на повестку дня выносится не впервые. История фаготерапии началась, практически, с момента обнаружения бактериофагов. Первым наличие в водах Ганга и Джумны неидентифицированного фактора, отличающегося термоллабильностью, способностью проникать через фарфоровый фильтр и оказывать бактерицидное действие на *Vibrio cholerae* описал британский микробиолог E. Hankin [322]. В дальнейшем E. Hankin изучением природы данного явления не занимался, но его работа и предложенный методический подход не остались незамеченными. Двумя годами позже Н. Ф. Гамалея наблюдал аналогичный феномен, проявляющийся литическим эффектом только в отношении *Bacillus anthracis* [323]. В 1915 году F. Twort, изучая феномен лизиса бактерий *Staphylococcus* (как вида загрязнителя противооспенной вакцины), описал основные качества, присущие бактериофагам, и сформулировал гипотезу о вирусной природе бактериолитического агента [324]. Однако «официальным» автором открытия бактериофагов считается Felix d'Herelle, который в 1917 году предположил, что лизис бактерий вызывают их паразиты вирусной природы, назвав их бактериофагами [325]. Вскоре, в 1919 году d'Herelle использовал бактериофаги при лечении дизентерии [326]. В тридцатые годы он организовал центры фаготерапии в США, Франции и Грузии [327]. Однако вскоре после появления антибактериальных препаратов фаготерапия на Западе была практически забыта [328].

F. d'Herelle, будучи ищущим от природы человеком, в 30-е годы прошлого столетия инициировал дискуссию: «Что такое жизнь?». Эта дискуссия продолжается до сих пор. Часть специалистов рассматривают вирусы как неживую сложно организованную материю. Но есть и горячо отстаиваемая альтернативная позиция, которой придерживался и F. d'Herelle [316, 329–331]. Не разделяя полярных точек зрения, мы полагаем, что, на данном этапе развития биологии, целесообразно рассматривать вирусы как инструмент эволюции, обеспечивающий рост генетического разнообразия посредством селекционного давления и путем трансфера генов. Данная точка зрения поддерживается результатами экспериментальных исследований [332, 333].

В последние 20–25 лет интерес к вопросам фаготерапии, в связи с проблемой антибиотикорезистентности, резко обострился. Однако в силу ряда причин, использование фагов в качестве антибактериальных агентов до сих пор ограничено. В отличие от клинической практики, использование фагов в качестве объекта и инструмента в биологических исследованиях никогда не прекращалось

и принесло достойные приложенных усилий плоды. В частности, достаточно детально установлены фазы и молекулярные механизмы мультипликационных циклов литических фагов [334–343]:

- фиксация фага на бактериальной клетке посредством связывания со специфическим рецептором;
- пенетрация бактериальной стенки и инъекция нуклеиновой кислоты внутрь клетки микроорганизма;
- экспрессия вирусных ранних (первой очереди) генов, синтез ранних (первой очереди) фаговых белков, блокирующих бактериальные системы, не вовлеченные в процесс мультипликации;
- репликация генома фага;
- экспрессия поздних (второй очереди) вирусных белков, обеспечивающих формирование вириона и лизис бактериальной стенки;
- сборка составных частей вириона и упаковка генома;
- лизис бактериальной клетки и выделение вовне нового поколения вирусных частиц.

Определены достоинства фаготерапии [288, 344–350]:

- узкая видоспецифичность, обеспечивающая достижение селективной элиминации микроорганизмов;
- самоэлиминация вируса (вирусов) из биосред макроорганизма после истощения пула фагочувствительных бактерий;
- быстрое биологическое действие и скорое наступление клинического эффекта;
- способность бактериофагов преодолевать гистогематические барьеры;
- отсутствие прямого влияния на вегетирование симбионтной микрофлоры;
- механизм бактерицидного действия фагов отличен от механизмов антибактериальных эффектов антибиотиков, что позволяет использовать их в комбинации с антибактериальными препаратами;
- за долгую клиническую практику не описано случаев негативного влияния бактериофагов на динамику и кинетику лекарственных субстанций;
- малая вероятность побочных эффектов при применении бактериофагов;
- безопасность фагов при непереносимости антибиотиков;
- вирулентность фагорезистентных бактерий часто аттенуируется под влиянием фаготерапии;
- бактериофаги способны эффективно разрушать бактериальные биопленки, отличающиеся особой антибиотикорезистентностью;
- профилактическая фаготерапия успешно предупреждает нозокомиальные инфекции;
- организация производства фагов менее сложна и затратна в сравнении с налаживанием промышленного выпуска антибиотиков;
- фаги для наружного применения (при наличии доступных технологий и необходимого оборудования) потенциально могут быть быстро и дешево приготовлены на месте (в условиях специализированной лаборатории);
- фагорезистентность преодолевается гораздо легче, чем антибиотикорезистентность.

Известны и проблемы фаготерапии [288, 347]:

- быстрое появление фагорезистентных штаммов бактерий (правда, отличающихся меньшей вирулентностью и резистентностью), что, по-видимому, требует применения специальных поликомпонентных рецептур бактериофагов;

- быстрая мутация бактериофагов;
- мало изучено бактерицидное действие фагов в условиях анаэробной среды и вегетирования микроорганизмов при ограниченности пищевых ресурсов;
- бактериофаги, являясь носителями антигенных детерминант (в некоторых случаях фаги способны вызвать реакцию иммунной системы), быстро элиминируются из биосред организма ретикуло-эндотелиальной системой;
- в отношении некоторых видов бактерий (*Clostridium*, *Mycobacterium*) не обнаружено пригодных для терапевтического применения фагов;
- потенциально опасен лизис бактерий в течение короткого промежутка времени в силу возможного массивного выделения бактериальных токсинов;
- мало известно о свойствах белков, кодируемых в геноме фагов, их токсичности для человека;
- необходимость создания банка фагов в силу отсутствия такового;
- малая технологичность производства фагов из-за правовых пробелов в деле защиты прав интеллектуальной собственности.

Сформулированы требования к бактериофагам, предназначенным для терапевтического использования [338]:

- изученность биологии терапевтических фагов;
- препараты терапевтических фагов должны быть свободны от контаминации компонентами микроорганизмов, бактериями и соответствовать требованиям безопасности;
- препараты терапевтических фагов должны содержать активные вирионы;
- бактериальные рецепторы фагов должны быть идентифицированы;
- бактерицидность терапевтических фагов должна быть доказана в эксперименте на животных, поскольку эффекты фагов в условиях *in vitro* и *in vivo* различаются.

Багаж фундаментальных данных о биологии бактериофагов позволяет сделать предположение о том, что одной из основных проблем терапевтического использования фагов будет вопрос фагорезистентности. В процессе длительной, миллиарды лет продолжавшейся, коэволюции бактерий и вирусов, прокариоты выработали эффективную стратегию выживания, реализуемую эшелонированными конститутивными и адаптивными механизмами защиты. Фагорезистентность бактерий формируется при участии различных молекулярных механизмов [351–365]:

- ингибирования адсорбции вирионов на клеточной стенке бактерий посредством маскирования либо элиминации специфических рецепторов. В качестве эффекторов маскировки могут служить различные иммуноглобулины, лектины, энзимы (лизины), модулирующие структуру декорирующей клеточную стенку бактерий элементов. Эффективность бактериофагов в условиях *in vivo* снижается именно в результате присутствия в биосредах макроорганизма различных соединений, способных экранировать специфические рецепторы связывания;
- блокирования инъекции фаговой ДНК внутрь бактериальной клетки;
- рестрикции/модификации фагового генома внутри бактериальной клетки;
- абортирования инфекции посредством альтерации механизмов репликации (ингибирование процессов транскрипции/трансляции, самосборки вирусных частиц и подавления лизиса структурных элементов клеточной стенки бактерий).

В течение первого десятилетия третьего тысячелетия у бактерий обнаружена еще одна противовирусная адаптивная система защиты, получившая обозначение CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) [366–376]. CRISPR – удивительно изящное творение природы – иммунная система прокариот. Обнаружение адаптивной иммунной системы у микроорганизмов – важнейшее фундаментальное биологическое открытие последнего времени. У прокариот CRISPR играет ту же роль, какую в организме млекопитающих выполняет система приобретенного иммунитета. Однако CRISPR имеет принципиальные отличия от адаптивной иммунной системы многоклеточных организмов: она наследуется, и распознавание цели основано на иных принципах, отличающихся простотой и безошибочностью.

При вторжении вирусной ДНК в бактериальную клетку, ДНК фага может (в зависимости от паттерна экспрессии бактериального генома) подвергаться воздействию эндонуклеаз. Эндонуклеазы разрезают ДНК бактериофага на мелкие (порядка трех с половиной десятков пар азотистых оснований – от 24 до 47 пар нуклеотидов) фрагменты и иногда это позволяет бактериальной клетке отразить атаку вируса. При таком исходе взаимодействия прокариотического организма и бактериофага, один из фрагментов вирусной ДНК как спейсер (вставка) вводится в состав бактериального генома. Спейсер в дальнейшем служит в качестве матрицы для экспрессии инф-РНК способной вступать в комплементарное взаимодействие с участками вирусной ДНК, в которых нуклеотиды расположены в той же последовательности, что и в спейсере. После распознавания чужеродной ДНК посредством фиксации на ней РНК-копии спейсера, геном фага быстро фрагментируется ассоциированными с этой вставкой Cas-эндонуклеазами.

Каждый новый спейсер в CRISPR-системе помещается на первое место. Скорость транскрипции спейсеров уменьшается по мере удаления локуса вставок от лидирующей позиции в CRISPR-системе. Таким образом прокариотический организм поддерживает наибольшую устойчивость против того фага, ДНК которого проникла в клетку последней, т. е. против наиболее актуального вируса. Каждый новый спейсер вытесняет из CRISPR-системы последнюю вставку. При гигантском запасе мест в CRISPR, бактериальная клетка, «забывая» уроки давних встреч с «врагом», способна поддерживать устойчивость против очень большого числа актуально значимых фагов. CRISPR-система направлена не только против ДНК вирусов, но и против плазмид других бактерий – дополнительных факторов наследственности, способных передаваться от одной клетки к другой, меняя фенотипические свойства реципиента. И это поддерживает надежду на то, что понимание тонких механизмов функционирования данной иммунной системы прокариот позволит направленно влиять на трансфер генов между бактериями (например, блокировать передачу генов антибиотикорезистентности).

Однако при всем изяществе и эффективности, наличие CRISPR-иммунной системы обнаруживается только, примерно, у 40% бактерий [378–380]. Закономерно возникает вопрос: каким образом удастся выживать в условиях постоянного давления со стороны вирусов тем видам микроорганизмов, которые не располагают CRISPR-системой адаптивной иммунной защиты. В связи с этим привлекает внимание то обстоятельство, что значительная часть микроорганизмов (до половины и более от общего числа видов) являются лизогенными [380–385], т. е. несущими в своем геноме интегрированную в виде профага вирусную ДНК. И становится все более и более очевидным, что лизогения – стратегия выживания и бактерий, и

вирусов [386–389]. Вирус после интеграции с геномом бактериальной клетки, для достижения собственного самосохранения обеспечивает посредством различных молекулярных механизмов защиту хозяина от суперинфекции родственными (и не только родственными) видами фагов [390–393]. Следует заметить, что различные внешние воздействия: ультрафиолетовое облучение, противоопухолевые препараты, пероксид водорода и т. д., активирующие систему репарации бактериальной ДНК (так называемая система SOS-ответа [394–396]), способны трансформировать профаг в его литическую форму [397, 398]. Лактобациллы и лактококки при нахождении в условиях аэробной среды (приэпителиальная зона ЖКТ) флаavin-зависимым путем способны продуцировать пероксид водорода [399]. Поскольку молочнокислые бактерии относятся к категории каталаза-негативных микроорганизмов, H_2O_2 может накапливаться в среде вегетирования до аутоингибиторных концентраций [400]. Симбионтные штаммы молочнокислых бактерий являются носителями дефектных профагов, не способных трансформироваться в литические формы, и поэтому они на порядок менее чувствительны к действию пероксида водорода, чем условно-патогенные микроорганизмы (*Staphylococcus*, *Pseudomonas*) [401–404]. Таким образом, продукцию H_2O_2 симбионтной микрофлорой следует признать в качестве одного из действенных факторов колонизационной резистентности, обеспечивающим, помимо селекции симбионтов, еще и трансформацию профагов нерезидентных микроорганизмов в их литическую форму. Кроме того, пероксид водорода, увеличивая степень полимеризации муцина слизистых барьеров посредством формирования дисульфидных мостиков, поддерживает его малую проницаемость для прокариот.

Практическим приложением свойства малых концентраций H_2O_2 (0,03–0,01 М), не оказывающих прямого бактерицидного действия в течение десятков минут [405, 406], но способные трансформировать профаги в их активные формы, может стать применение 0,1–0,03% (0,03–0,01 М) раствора пероксида водорода для полоскания полости рта и носоглотки при дисбиотических состояниях. Особенно значима такая процедура при заболеваниях пародонта и верхних дыхательных путей. В результате H_2O_2 -индуцированной трансформации профагов геномов условно-патогенных и патогенных микроорганизмов в их литические формы, помимо санации полости рта и носоглотки, в желудочно-кишечный тракт будут поступать фаги, вызывающих бактериолизис нерезидентных микроорганизмов.

Заканчивая данный раздел, можно констатировать, что молекулярно-генетические методы современной биологии позволили по-новому взглянуть на потрясающе гармоничную многогранность взаимоотношений организма человека и его симбионтной микробиоты, на взаимосвязи внутри биоценозов различных биотопов. Еще только предстоит понять и оценить роль вирусов в формировании и поддержании стабильности симбионтных микробиоценозов. Не вызывает сомнений, что микрoэкологический статус человека – важнейшая детерминанта здоровья, качества и продолжительности жизни людей. Поэтому коррекция микрoэкологических нарушений – актуальная социально значимая проблема современной медицины. Но проблема эта весьма и весьма трудно решаемая, требующая длительных настойчивых усилий как со стороны пациента, так и со стороны лечащего врача. В заключение со всей определенностью следует еще раз сказать: полная утрата симбионтной микрофлоры невосполнима. Невосполнима даже при заселении микрoэкологических ниш макроорганизма полнопрофильной симбионтной аутомикрофлорой (например, хранившейся в криогенном банке микроорганизмов) в силу изменения при микрoэкологиче-

ском дисбалансе паттерна экспрессии факторов, определяющих профиль биоценозов биотопов. Поэтому основные усилия при коррекции дисбиотических состояний преследуют одну-единственную цель — создание условий для постепенного становления и развития новых симбионтных микробиоценозов в биотопах макроорганизма.

Берегите ваших симбионтов!

ЛИТЕРАТУРА

1. *Маянский А. Н.* Дисбиоз: иллюзии и реальность // Педиатрия. — 2004. — № 4. — С. 80–88.
2. *Захаренко С. М.* Микрoэкология человека — непознанная реальность // КМАХ. — 2001. — № 3 (1). — С. 79–80.
3. *Щербаков П. Л., Нижевич А. А., Логиновская В. В.* Микрoэкология кишечника у детей и ее нарушения // Фарматека. — 2007. — № 14. — С. 28–34.
4. *Kiratisin P., Li L., Murray P. F., Fischer S. H.* Identification of bacteria recovered from clinical specimens by 16SrRNA gene sequencing // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 22 (10). — P. 628–631.
5. *Woo P. C., Lau S. K., Teng J. L. et al.* Then and now: use of 16SrDNA gene sequencing for bacterial identification and discovery of novel bacteria in clinical microbiology laboratories // Clin. Microbiol. Infect. — 2008. — Vol. 14 (10). — P. 908–934.
6. *Subramanian A., Tamayo P., Mootha V. K. et al.* Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2005. — Vol. 102 (43). — P. 15545–15550.
7. *Luo W., Friedman M. S., Shedden K. et al.* GAGE: generally applicable gene set enrichment for pathway analysis // BMC Bioinformatics. — 2009. — Vol. 10 (1). — P. 161. doi: 10.1186/1471-2105-10-161.
8. *Katayama S., Tomaru Y., Kasukawa T. et al.* Antisense transcription in the mammalian transcriptome // Science. — 2005. — Vol. 309 (5740). — P. 1564–1566.
9. *Riddihough G.* In the forests of RNA dark matter // Science. — 2005. — Vol. 309 (5740). — P. 1507.
10. *Vivancos A. P., Guell M., Dohm J. C. et al.* Strand-specific deep sequencing of the transcriptome // Genome Res. — 2010. — Vol. 20 (7). — P. 989–999.
11. *Pan S., Zhang H., Rosh J. et al.* High throughput proteome screening for biomarker detection // Mol. Cell. Proteom. — 2005. — Vol. 4 (2). — P. 182–190.
12. *Oh J. H., Pan S., Zhang J., Gao J.* MSQ: a tool for quantification of proteomics data generated by a liquid chromatography/matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight tandem mass spectrometry based targeted quantitative proteomics platform // Rapid Comm. Mass Spectrom. — 2010. — Vol. 24 (4). — P. 403–408.
13. *Fiehn O.* Metabolomics — the link between genotypes and phenotypes // Plant Mol. Biol. — 2002. — Vol. 48 (1–2). — P. 155–171.
14. *Schmidt C.* Metabolomics takes its place as latest up-and-coming «omic» science // J. Nat. Cancer Inst. — 2004. — Vol. 96 (10). — P. 732–734.
15. *Kim K., Aronov P., Zakharkin S. et al.* Urine metabolomics analysis for kidney cancer detection and biomarker discovery // Mol. Cell. Proteomics. — 2009. — Vol. 8 (3). — P. 558–570.
16. *Kristal B. S., Shurubor Y. I.* Metabolomics: opening another window into aging // Sci. Aging Knowl. Environ. — 2005. — Vol. 26. — P. e1.
17. *Turnbull J. E., Field P. A.* Emerging glycomics technologies // Nat. Chem. Biol. — 2007. — Vol. 3 (2). — P. 74–77.

18. *Zaia J.* Mass spectrometry and the emerging field of glycomics // Chem. Biol. — 2008. — Vol. 15 (9). — P. 881–892.
19. *Turnbull J. E., Sasisekharan R.* Glycomics: technologies taming a frontier omics field // OMICS: J. Integr. Biol. — 2010. — Vol. 11 (4). — P. 385–387.
20. *Soinov L.* Bioinformatics and pattern recognition come together // J. Pattern Recogn. Res. — 2006. — Vol. 1 (1). — P. 37–41.
21. *Galas D. J., Hood L.* Systems biology and emerging technologies will catalyze transition from reactive medicine to predictive, personalized and participatory (P4) medicine // IBS. — 2009. — Vol. 1. — P. 1–4.
22. *Международный классификатор заболеваний человека (МКБ-10).* — М., 1997.
23. *Радченко В. Г., Сафроненкова И. Г., Селиверстов П. В., Ситкин С. И.* Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника у больных хроническими заболеваниями печени: учеб.-метод. пособие. — СПб., 2009. — 28 с.
24. *Ilyin V. K.* Microbiological status of cosmonauts during orbital spaceflights on Salyut and Mir orbital stations // Acta Astr. — 2005. — Vol. 56 (9–12). — P. 839–850.
25. *Савичук Н. О., Савичук А. В.* Микрoэкология полости рта, дисбактериоз и пути его коррекции // Совр. стоматология. — 2002. — № 4. — С. 9–12.
26. *Юмтарова З. А.* Применение экстракта пятилистника кустарникового в комплексной терапии воспалительных заболеваний гениталий // Мед. научн. и учебно-методич. журн. 2006. — № 33. — С. 116–154.
27. *Захарова Ю. В.* Оценка состояния микробного статуса у медицинского персонала многопрофильных стационаров: Автореф. ... канд. мед. наук. — Кемерово, 2008. — 23 с.
28. *Духанина А. В., Анганова Е. В.* Особенности микрoэкологического пейзажа некоторых биотопов у больных острыми кишечными инфекциями установленной этиологии // Сибирский мед. журн. — 2009. — № 7. — С. 209–210.
29. *Гриневич В. Б., Сас Е. И., Захарченко М. М., Матюшенко К. В.* Системные эффекты коррекции микробиоценоза человека // Вестн. Росс. воен.-мед. академии. — 2004. — № 2 (12). — С. 91–97.
30. *Бондаренко В. М., Воробьев А. А.* Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией // Журн. микробиол. эпидемиол. иммунол. — 2004. — № 1. — С. 84–92.
31. *Jernberg C., Lofmark S., Edlund C., Jansson J. K.* Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota // ISME J. — 2007. — Vol. 1. — P. 56–66.
32. *Haenel H., Bending J.* Intestinal flora in health and disease // Prog. Food Nutr. Sci. — 1975. — Vol. 1. — P. 21–64.
33. *Guarner F.* Enteric flora in health and disease // Digestion. — 2006. — Vol. 73 (1). — P. 5–12.
34. *Penders J., Stobberingh E. E., van den Brandt P. A., Thijs C.* The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders // Allergy. — 2007. — Vol. 52 (11). — P. 1223–1236.
35. *Lawley T. D., Clare S., Walker A. W. et al.* Antibiotic treatment of Clostridium difficile carrier mice triggers a supershedder state, spore-mediated transmission, and severe disease in immunocompromised host // Infect. Immunol. — 2009. — Vol. 77 (9). — P. 3661–3669.
36. *Dicksved J., Halfvarson J., Rosenquist M. et al.* Molecular analysis of the gut microbiota of identical twins with Crohn's disease // ISME J. — 2008. — Vol. 2 (7). — P. 716–727.
37. *Reyes A., Haynes M., Hanson N. et al.* Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers // Nature. — 2010. — Vol. 466 (7304). — P. 334–338.
38. *Turnbaugh P. J., Qunice C., Faith J. J. et al.* Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2010. — Vol. 107 (16). — P. 7503–7508.
39. *Jakobsson H. E., Jernberg C., Andersson A. F. et al.* Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome // PLoS One. — 2010. — Vol. 5 (3). — P. e9836.

40. Федоров С. П. Проблема дисбиоза в гастроэнтерологической практике // РМЖ. — 2006. — № 8 (2). — С. 85–89.
41. Макаров О. В., Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В. и др. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 196 с.
42. Воронаева Е. А., Алешкин В. А., Макаров О. В. и др. Микрофлора биотопов влагалища, ротоглотки и кишечника женщин с угрозой прерывания беременности на ранних сроках // Вестн. РАМН. — 2008. — № 2. — С. 6–12.
43. Hue S., Fray E. R., Gall A. et al. Disease-associated XMRV sequences are consistent with laboratory contamination // *Retrovirology*. — 2010. — Vol. 7. — P. 11. DOI: 10.1186/1742-4690-7-111.
44. Franc D. N., Pace N. R. Gastrointestinal microbiology enters the metagenomics era // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 24 (1). — P. 4–10.
45. Mai V., Ukhanova M., Baer D. J. Understanding the extent and sources of variation in gut microbiota studies: a prerequisite for establishing associations with disease // *Diversity*. — 2010. — Vol. 2 (9). — P. 1085–1096.
46. Авиценна. Врачебные советы. Музей АБУ-АЛИ-ИБН-СИНЫ. 12.10.1980. г. Бухара.
47. Beyer P. L., Caviar E. M., McCallum R. W. Fructose intake at current levels in the United States may cause gastrointestinal distress in normal adults // *J. Am. Diet. Assoc.* — 2005. — Vol. 105 (10). — P. 1559–1566.
48. Barrett J. S., Gibson P. R. Clinical ramifications of malabsorption of fructose and other short-chain carbohydrates // *Pract. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 31. — P. 51–65.
49. Shepherd S. J., Parker F. C., Muir J. G., Gibson P. R. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 6 (7). — P. 765–771.
50. Kao C.-H., Levytam S. The role of the 'eubiotic' diet in intestinal dysbiosis and hypertension // *Int. JNM.* — 2009. — Vol. 4 (1). — P. 42–49.
51. Stevens L. Egg white protein // *Comp. Biochem. Physiol. B.* — 1991. — Vol. 100 (1). — P. 1–9.
52. Valenti P., Antonini G., von Hunolsten C. et al. Studies of the antimicrobial activity of ovotransferrin // *Int. J. Tissue React.* — 1983. — Vol. 5 (1). — P. 97–105.
53. Ahn D. U. Influence of zinc, sodium bicarbonate, and citric on the antimicrobial activity of ovotransferrin against *Escherichia coli* O157:H7 and *Listeria monocytogenes* in model system and ham // *Poult. Sci.* — 2008. — Vol. 87 (12). — P. 2660–2670.
54. Abola J. E., Wood M. C., Chwen A. et al // Saltman P., Hegenauer J. (Eds.) *The biochemistry and physiology of iron.* — Amsterdam: Elsevier Inc., 1982. — P. 27–34.
55. Ibrahim H. R. Insights into the structure-function relationship of ovalbumin, ovotransferrin and lysozyme // Yamamoto T., Juneja I. R., Kim M. (Eds.) *Hen eggs: their basic and applied science.* — Boca Raton: CRC Press, 1997. — P. 37–56.
56. Corda R., Biddau P., Corrias A., Puxeddu E. Conalbumin in the treatment of acute enteritis in the infant. *Int. J. Tissue React.* 1983. — Vol. 5 (1). — P. 117–123.
57. Roediger W. E. Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man // *Gut.* — 1980. — Vol. 21 (9). — P. 793–798.
58. Cummings J. H., Rombeau J. L., Sakata T. *Physiological and clinical aspects of short-chain fatty acids.* — 8 eds. — Cambridge: Cambridge University Press, 1995.
59. Andoh A., Tsujikawa T., Fujiyama Y. Role of dietary fiber and short-chain fatty acids in the colon // *Curr. Pharm. Des.* — 2003. — Vol. 9 (4). — P. 347–358.
60. Tazoe H., Otomo Y., Kaji I. et al. Roles of short-chain fatty acids receptor, GPR41 and GPR43, on colonic functions // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 59 (2). — P. 251–262.
61. Mortensen F. V., Hielsen H. In vivo and *in vitro* effects of short-chain fatty acids on intestinal blood circulation // Cummings J. H., Rombeau J. L., Sakata T. *Physiological and clinical aspects of short-chain fatty acids.* — 8 eds. — Cambridge: Cambridge University Press, 1995. — P. 391–400.

62. Vidyasagar S., Ramdkrishna B. S. Effects of butyrate on active sodium and chloride transport in rat and rabbit distal colon // *J. Physiol. (Lond.)*. — 2000. — Vol. 539 (1). — P. 163–173.
63. Yajima T. Contractile effect of short-chain fatty acids on the isolated colon of the rat // *J. Physiol. (Lond.)*. — 1985. — Vol. 368 (1). — P. 667–678.
64. Fukumoto S., Takewaki M., Yamada T. 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 (5). — P. R1269–R1276.
65. Ono S., Karaki S. T., Kuwahara A. Short-chain fatty acids decrease the frequency of spontaneous contractions of longitudinal muscle via enteric nerves in rat distal colon // *Jpn. J. Physiol.* — 2004. — Vol. 54 (5). — P. 483–493.
66. Mitsui R., Ono S., Karaki S. I., Kuwahara A. Propionate modulates spontaneous contractions via enteric nerves and prostaglandin release in the rat distal colon // *Jpn. J. Physiol.* — 2005. — Vol. 53 (6). — P. 331–338.
67. Mitsui R., Ono S., Karaki S. I., Kuwahara A. Neural and non-neural mediation of propionate-induced contractile responses in the rat distal colon // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2005. — Vol. 17 (4). — P. 585–594.
68. Yajima T. Luminal propionate-induced secretory response in the rat distal colon *in vitro* // *J. Physiol. (Lond.)*. — 1988. — Vol. 403 (1). — P. 559–575.
69. Cherbut C., Aube A. C., Blottiere H. M., Galmiche J. P. Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 32 (Suppl. 222). — P. 58–61.
70. Karaki S. I., Mitsui R., Hayashi H. et al. Short-chain fatty acid receptor GPR43, is expressed by enteroendocrine cells and mucosal mast cells in rat intestine // *Cell Tissue Res.* — 2006. — Vol. 324 (3). — P. 353–360.
71. Karaki S. I., Tazoe H., Hayashi H. et al. Expression of the short-chain fatty acid receptor, GPR43, in the human colon // *J. Mol. Hist.* — 2008. — Vol. 39 (2). — P. 135–142.
72. Tazoe H., Otomo Y., Karaki S. et al. Expression of short-chain fatty acid receptor GPR41 in the human intestine // *Biomed. Res.* — 2008. — Vol. 30 (3). — P. 149–153.
73. Brown A. J., Goldsworthy S., Barnes A. A. et al. The orphan G protein coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278 (13). — P. 11312–11319.
74. Le Poul E., Loison C., Struyf S. et al. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278 (28). — P. 25481–25489.
75. Daly J. W. Alkylxanthines as research tools // *J. Auton. Nerv. Syst.* — 2000. — Vol. 81 (1–3). — P. 44–52.
76. Harig J. M., Soergel K. H., Komorowski R. A., Wood C. M. Treatment of diversion colitis with short-chain-fatty acid irrigation // *N. Engl. J. Med.* — 1989. — Vol. 320 (1). — P. 23–28.
77. Breuer R. I., Buto S. K., Christ M. L. et al. Rectal irrigation with short-chain fatty acids for distal ulcerative colitis. Preliminary report // *Dig. Dis. Sci.* — 1991. — Vol. 36 (2). — P. 185–197.
78. Vernia P., Marcheggiano A., Caprilli R. et al. Short-chain fatty acid topical treatment in distal ulcerative colitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1995. — Vol. 9 (3). — P. 309–313.
79. Vernia P., Cittadini M., Caprilli R., Torsoli A. Topical treatment of refractory distal ulcerative colitis with 5-ASA and sodium butyrate // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — Vol. 40 (2). — P. 305–307.
80. Scheppach W. Treatment of distal ulcerative colitis with short-chain fatty acid enemas. A placebo-controlled trial. German-Austrian SCFA study group // *Dig. Dis. Sci.* — 1996. — Vol. 41 (11). — P. 2254–2259.
81. Kanauchi O., Suga T., Hibi T. et al. Treatment of ulcerative colitis by feeding with germinated barley foodstuff: first report of a multicenter open control trial // *J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 37 (14). — P. 67–72.
82. Andoh A., Fujiyama Y., Hata K. et al. Counter-regulatory effect of sodium butyrate on tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)-induced complement C3 and factor B biosynthesis in human intestinal epithelial cells // *Clin. Exp. Immunol.* — 1999. — Vol. 118 (1). — P. 23–29.

83. *Luhrs H., Gerke T., Boxberger F.* et al. Butyrate inhibits interleukin-1-mediated nuclear factor-kappa B activation in human epithelial cells // *Dig. Dis. Sci.* – 2001. – Vol. 46 (9). – P. 1968–1973.
84. *Luhrs H., Gerke T., Schaubert J.* et al. Cytokine-activated degradation of inhibitory kappa B protein alpha is inhibited by the short-chain fatty acid butyrate // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2001. – Vol. 16 (4). – P. 195–201.
85. *Maslovski K. M., Viera A. T., Ng A.* et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43 // *Nature.* – 2009. – Vol. 461 (7286). – P. 1282–1286.
86. *McBain J. A., Eastman A., Nobel C. S., Mueller G. C.* Apoptotic death in adenocarcinoma cell lines induced by butyrate and other histone deacetylase inhibitors // *Biochem. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 53 (9). – P. 1357–1368.
87. *Monnert C.* Histone deacetylase inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 40 (1). – P. 1–13.
88. *De Ruijter A. J., von Gennip A. H., Caron H. N.* et al. Histone deacetylases (HDACs). – P. characterization of the classical HDAC family // *Biochem. J.* – 2003. – Vol. 370 (3). – P. 737–749.
89. *Ito T.* Role of histone modification in chromatin dynamics // *J. Biochem.* – 2007. – Vol. 141 (5). – P. 609–614.
90. *McCue P. A., Gubler M. L., Sherman M. I., Cohen B. N.* Sodium butyrate induces histone hypacetylation and differentiation of murine embryonal carcinoma cells // *J. Cell. Biol.* – 1984. – Vol. 98 (2). – P. 602–608.
91. *Rada-Iglesias A., Enroth S., Ameer A.* et al. Butyrate mediates decrease of histone acetylation centered on transcription start sites and down-regulation of associated genes // *Genome Res.* – 2007. – Vol. 17 (6). – P. 708–719.
92. *Kobori A., Bamba S., Imaeda H.* et al. Butyrate stimulates IL-32 α expression in human intestinal epithelial cell lines // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16 (19). – P. 2355–2361.
93. *Hooper L. V., Gordon J. I.* Glycans as legislators of host-microbial interactions: spanning the spectrum from symbiosis to pathogenicity // *Glycobiology.* – 2001. – Vol. 11 (2). – P. 1R-10R.
94. *Imberty A., Wimmerova M., Mitchell E. P., Gilboa-Garber N.* Structures of the lectins from *Pseudomonas aeruginosa*: insights into the molecular basis for host glycan recognition // *Micr. Infect.* – 2004. – Vol. 6 (2). – P. 221–228.
95. *Cash H. L., Whitham C. V., Behrendt C. L., Hooper L. V.* Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal lectin // *Science.* – 2006. – Vol. 313 (5790). – P. 1126–1130.
96. *Jablonka E., Lamb M. E.* Evolution in four dimensions: genetic, epigenetic, behavioral, and symbolic variation in the history of life // MIT Press. – 2005. – P. 113–154.
97. *Cropley J. E., Suter C. M., Beckman K. B., Martin D. I. K.* CpG methylation of a silent controlling element in the murine A^{XY} allele is incomplete and unresponsive to methyl donor supplementation // *PLoS ONE.* – 2010. – Vol. 5 (2). – P. e9055.
98. *Li E., Beard C., Jaenisch R.* Role for DNA methylation in genomic imprinting // *Nature.* – 1993. – Vol. 366 (6453). – P. 362–365.
99. *Robertson K. D., Wolffe A. P.* DNA methylation in health and disease // *Nat. Rev. Genet.* – 2000. – Vol. 1 (1). – P. 11–19.
100. *Jones P. A., Takai D.* The role of DNA methylation in mammalian epigenetics // *Science.* – 2001. – Vol. 293 (5532). – P. 1068–1070.
101. *Lan J., Hua S., He X., Zhang Y.* DNA methyltransferases and methylbinding proteins of mammals // *Acta Biochim. Biophys. Sin.* – 2010. – Vol. 42 (4). – P. 243–252.
102. *Lim D. H. K., Maher E. R.* DNA methylation: a form of epigenetic control of gene expression // *Obstetrician Gynaecologist.* – 2010. – Vol. 12 (1). – P. 37–42.
103. *Yang X. J., Seto E.* HATs and HDACs: from structure, function and regulation to novel strategies for therapy and prevention // *Oncogene.* – 2007. – Vol. 26 (37). – P. 5310–5318.

104. *Barski A., Cuddapah S., Cui K.* et al. High-resolution profiling of histone methylations in the human genome // *Cell.* – 2007. – Vol. 129 (4). – P. 823–837.
105. *Frigola J., Song J., Stirzaker C.* et al. Epigenetic remodeling in colorectal cancer results in coordinate gene suppression across an entire chromosomal band // *Nat. Genet.* – 2006. – Vol. 38 (5). – P. 540–549.
106. *Fraga M. F., Ballestar E., Villar-Garea A.* et al. Loss of acetylation at Lys16 and trimethylation at Lys20 of histone H4 is a common hallmark of human cancer // *Nat. Genet.* – 2005. – Vol. 37 (4). – P. 391–400.
107. *Van Vliet J., Oates N. A., Whitelaw E.* Epigenetic mechanisms in the context of complex disease // *Cell. Moll. Life Sci.* – 2007. – Vol. 64 (12). – P. 1531–1538.
108. *Gluckman P. D., Hanson M. A., Buklijas T.* et al. Epigenetic mechanisms that underpin metabolic and cardiovascular diseases // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 5 (7). – P. 401–408.
109. *Chang S., Wen S., Chen D., Jin P.* Small regulatory RNAs in neurodevelopmental disorders // *Human Mol. Genetics.* – 2009. – Vol. 18 (1). – P. R18–R26.
110. *Mattick J. S.* The functional genomics of noncoding RNA // *Science.* – 2005. – Vol. 309 (5740). – P. 1527–1528.
111. *Plasterk R. H.* Micro RNAs in animal development // *Cell.* – 2006. – Vol. 124 (5). – P. 877–881.
112. *Czech B., Malone C. D., Zhou R.* et al. An endogenous small interfering RNA pathway in *Drosophila* // *Nature.* – 2008. – Vol. 453 (7196). – P. 798–802.
113. *Okamura K., Chung W. J., Ruby J. G.* et al. The *Drosophila* hairpin RNA pathway generates endogenous short interfering RNAs // *Nature.* – 2008. – Vol. 453 (7196). – P. 803–806.
114. *McLachlan J. A., Burov M., Chiang T. C., Li S. F.* Gene imprinting in developmental toxicology: a possible interface between physiology and pathology // *Toxicol. Lett.* – 2001. – Vol. 120 (1–3). – P. 161–164.
115. *Bombail V., Moggs J. G., Orphanides G.* Perturbation of epigenetic status by toxicant // *Toxicol. Lett.* – 2004. – Vol. 149 (1–3). – P. 51–58.
116. *Jiang Y. H., Bressler J., Beaudet A. L.* Epigenetic and human disease // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* – 2004. – Vol. 5. – P. 479–510.
117. *Bronner C., Chataigneau T., Schini-Kerth V. B., Landry Y.* The «Epigenetic code replication machinery», ECREM: a promising target of the epigenetic cell memory // *Curr. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 14 (25). – P. 2629–2641.
118. *Coward W. R., Watts K., Feghali-Bostwick C. A.* et al. Repression of IP-10 by interactions between histone deacetylation and hypermethylation in idiopathic pulmonary fibrosis // *Mol. Cell. Biol.* – 2010. – Vol. 30 (12). – P. 2874–2886.
119. *Sandler R. H., Finegold S. M., Bolte E. R.* et al. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism // *J. Clin. Neurol.* – 2000. – Vol. 15 (7). – P. 429–435.
120. *Finegold S. M., Molitoris D., Song Y.* et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 35 (1). – P. S6–S16.
121. *Rossenau S. L. M., van Saene R. K. F., Heuschel R., Murch S.* P0143 Pp selective decontamination of the digestive tract is associated with improvement in constipation in autistic children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2004. – Vol. 39. – P. S112–S113.
122. *Parracho H. M., Bingham M. O., Gibson G. R., McCartney A. L.* Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children // *J. Med. Microbiol.* – 2005. – Vol. 54 (Pt 10). – P. 987–991.
123. *Finegold S. M.* Therapy and epidemiology of autism-clostridial spores as key elements // *Med. Hypotheses.* – 2008. – Vol. 70 (3). – P. 508–511.
124. *Wall J. L.* The characterization of gut microflora and gastrointestinal symptomatology in children aged 3–9 years with autism spectrum disorders // Ohio State University. – 2010. – Vol. 52pp.
125. *Bannerjee R., Ragsdale S. W.* The many faces of vitamin B12: catalysis by cobalamin-dependent enzymes // *Ann. Rev. Biochem.* – 2003. – Vol. 72. – P. 209–247.

126. Deth R., Muratore C., Benzecry J., Power-Charmitsky V.-A. How environmental and genetic factors combine to cause autism: a redox/methylation hypothesis. — 2008. — Vol. 29 (1). — P. 190–201.
127. Liptak M. D., Brunold T. C. Related spectroscopic and computational studies of Co1+ cobalamin: spectral and electronic properties of the «superreduced» B12 cofactor // J. Am. Chem. Soc. — 2006. — Vol. 128 (28). — P. 9144–9156.
128. Bandarian V., Patridge K. A., Lennon B. W. et al. Domain alternation switches B (12)-dependent methionine synthase to the activation conformation // Nat. Struct. Biol. — 2002. — Vol. 9 (1). — P. 53–56.
129. Fleischhacker A. S., Matthews R. G. Ligand trans influence governs conformation in cobalamin-dependent methionine synthase // Biochem. — 2007. — Vol. 46 (43). — P. 12382–12392.
130. Deth R. C. Molecular aspects of thimerosal-induced autism // Congressional. Testimony. — 2003. www.whale.to/a/deth.pdf
131. Neubrander J. A. Methyl-B12: doing it right!: Methylcobalamin update. USAAA. 2007. International Conference. Denver, CO. www.hbot4u.com/autismdoc2.pdf
132. Lechner K., Fodinger M., Grisold W. et al. Vitamin B12 deficiency. New data on an old theme // Wien Klin. Wochenschr. — 2005. — Vol. 117 (17). — P. 579–591.
133. Cuskelly G. J., Mooney K. M., Young I. S. Folate and vitamin B12: friendly or enemy nutrients for the elderly // Proc. Nutr. Soc. — 2007. — Vol. 66 (4). — P. 548–558.
134. Rufenacht P., Mach-Pascual S., Iten A. Vitamin B12 deficiency: a challenging diagnosis and treatment. // Rev. Med. Suisse. — 2008. — Vol. 4 (175). — P. 2212–2214, 2216–2217.
135. Allen L. H. How common is vitamin B-12 deficiency? // Am. J. Clin. Nutr. — 2009. — Vol. 89 (2). — P. 693S–696S.
136. Serraj K., Vogel T., Federici L. et al. Food-cobalamin syndrome // Presse Med. — 2009. — Vol. 38 (1). — P. 55–62.
137. Brandt L. J., Bernstein L. H., Abdul W. Production of vitamin B12 analogues in patients with small-bowel bacterial overgrowth // Ann. Intern. Med. 1977. — Vol. 87 (5). — P. 546–551.
138. Lykova E. A., Bondarenko V. M., Parfenov A. I., Matsulevich T. V. Bacterial overgrowth syndrome in the small intestine: pathogenesis, clinical significance and therapy tactics // Eksp. Klin // Gastroenterol. — 2005. — Vol. 6. — P. 51–57.
139. Peralta S., Cottone C., Doveri T. et al. Small intestine bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome-related symptoms: experience with rifaximin // World J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15 (21). — P. 2628–2631.
140. Sarovanan P., Yajnik C. Role of maternal vitamin B12 on the metabolic health of the offspring: a contributor to the diabetes epidemic? // Brit. J. Diabetes Vasc. Dis. — 2010. — Vol. 10 (3). — P. 109–114.
141. Daly K., Cuff M. A., Fung F., Shirazi-Beechey S. P. Importance of colonic butyrate transport to the regulation of genes associated with colonic tissue homeostasis // Biochem. Soc. Trans. — 2005. — Vol. 33 (4). — P. 733–735.
142. Li C., Li R. W., Elsasser T. H., Connor E. E. Epigenetic regulation of gene expression and cellular functions induced by butyrate, an example of interactions between gene and nutrients // American Dairy Science Association Discover Conference. 2009. — Vol. http://www.ars.usda.gov/research/publications/publications.html?seq_no_115=247215.
143. Thibault R., Blachier F., Darcy-Vrillon B. et al. Butyrate utilization by the colonic mucosa in inflammatory bowel disease: a transport deficiency // Inflamm. Bowel Dis. — 2010. — Vol. 16 (4). — P. 684–695.
144. Scharlau D., Borowicki A., Habermann N. et al. Mechanisms of primary cancer prevention by butyrate and other products formed during gut flora-mediated fermentation of dietary fiber // Mutat. Res. — 2009. — Vol. 682 (1). — P. 39–53.
145. Hamer H. M., Jonkers D. M., Bast A. et al. Butyrate modulates oxidative stress in the colonic mucosa of healthy humans // Clin. Nutr. — 2009. — Vol. 26 (1). — P. 88–93.

146. Thangaraju M., Cresci G. A., Liu L. et al. GPR109A is a G-protein-coupled receptor for the bacterial fermentation product butyrate and functions as tumor suppressor in colon // Cancer Res. — 2009. — Vol. 69 (7). — P. 2826–2862.
147. Singh N., Thangaraju M., Prasad P. D. et al. Blockade of dendritic cell development by bacterial fermentation products butyrate and propionate through a transporter (Slc5a8)-dependent inhibition of histone deacetylases // J. Biol. Chem. — 2010. — Vol. 285 (36). — P. 2760127608.
148. Albert M. J., Mathan V. I., Baker S. J. Vitamin B12 synthesis by human small intestinal bacteria // Nature. — 1980. — Vol. 283 (5749). — P. 781–782.
149. Allen R. H., Stabler S. P. Identification and quantitation of cobalamin and cobalamin analogues in human feces // Am. J. Clin. Nutr. — 2008. — Vol. 87 (5). — P. 1324–1335.
150. Macfarlane S., Macfarlane G. T. Regulation of short-chain fatty acid production // Proc. Nutr. Soc. — 2003. — Vol. 52 (1). — P. 67–72.
151. Sostello E. K., Lauder C. L., Hamady M. et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. — 2009. — Vol. 326 (5960). — P. 1694–1697.
152. Manichanh C., Reeder J., Gibert P. et al. Reshaping the gut microbiome with bacterial transplantation and antibiotic intake // Genome Res. — 2010. — Vol. 20 (10). — P. 1411–1419.
153. Gianella R. A., Broitman S. A., Zamcheck N. Competition between bacteria and intrinsic factor for vitamin B12: implications for vitamin B12 malabsorption in intestinal bacterial overgrowth // Gastroenterol. — 1972. — Vol. 62 (2). — P. 255–260.
154. Hojo K., Bando Y., Itoh Y. et al. Abnormal fecal Lactobacillus flora and vitamin B12 deficiency in patients with short bowel syndrome // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2008. — Vol. 46 (3). — P. 342–345.
155. Delva M. D. Vitamin B12 replacement. To B12 or not to B12? // Can. Fam. Physician. — 1997. — Vol. 43. — P. 917–922.
156. Eussen S. J., de Groot L. C., Joosten L. W. et al. Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial // Am. J. Clin. Nutr. — 2006. — Vol. 84 (2). — P. 361–370.
157. McCaddon A., Kelly C. L., Tibblin G. Familial Alzheimer's disease and vitamin B12 deficiency // Age and Ageing. — 1994. — Vol. 23 (4). — P. 334–337.
158. Wang H.-X., Wahlin A., Basun H. et al. Vitamin B12 and folate in relation to the development of Alzheimer's disease // Neurobiology. — 2001. — Vol. 56 (9). — P. 1188–1194.
159. Miller J. W. Vitamin B12 deficiency, tumor necrosis factor-alpha and epidermal growth factor: a novel function of vitamin B12? // Nutr. Rev. — 2002. — Vol. 60 (5). — P. 142–144.
160. Rao V. P., Poutahidis T., Fox J. G., Erdman S. E. Breast cancer: Should gastrointestinal bacteria be on our radar screen? // Cancer Res. — 2007. — Vol. 67 (3). — P. 847–850.
161. Wollowski I., Rechkemmer G., Pool-Zobel B. Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer // Am. J. Nutr. — 2001. — Vol. 73 (2). — P. 451S–456S.
162. Kellermayer R., Balasa A., Zhang W. et al. Epigenetic maturation in colonic mucosa continues beyond infancy in mice // Oxford J. Life Sci. — 2010. — Vol. 19 (11). — P. 2168–2176.
163. Schneider E., Pliushch G., Hajj N. B. et al. Spatial, temporal and interindividual epigenetic variation of functionally important DNA methylation patterns // Oxford J. Life Sci. — 2010. — Vol. 38 (12). — P. 3380–3390.
164. Verhaeverbeke I., Mets T., Mulkens K., Vandewoude M. Normalization of low vitamin B-12 serum levels in older people by oral treatment // J. Am. Geriatr. Soc. 1997. — Vol. 45 (1). — P. 124–125.
165. Lederle F. A. Oral cobalamin for pernicious anemia: back from the verge of extinction // J. Am. Geriatr. Soc. — 1998. — Vol. 46 (9). — P. 1125–1127.
166. Elia M. Oral or parenteral therapy for B12 deficiency // Lancet. — 1998. — Vol. 352 (9142). — P. 1721–1722.
167. Turlay C. P., Brewster M. A. Alpha-tocopherol protects against a reduction in adenosylcobalamin in oxidatively stressed human cells // J. Nutr. — 1993. — Vol. 123 (7). — P. 1305–1312.

168. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live Lactic Acid Bacteria. 2001.
169. Mayo B., van Sinderen D. (Eds.) Bifidobacteria: genomics and molecular aspects. Caister Acad. Press, Norfolk, UK. 2010. 259 p.
170. Ishibashi N., Yamazaki S. Probiotics and safety // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — Vol. 73 (2). — P. 465S–470S.
171. Ljungh A., Wadstrom T. Lactobacillus molecular biology: from genomics to probiotic. — Norfolk: Caister Acad. Press, 2009. — 205 p.
172. Hoa N. T., Baccigalupi L., Huxham A. et al. Characterization of Bacillus species used for oral bacteriotherapy and bacterioprophyllaxis of gastrointestinal disorders // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2000. — Vol. 66 (12). — P. 5241–5247.
173. Lee K. H., Jun K. D., Kim W. S. Paik H. D. Partial characterization of polyfermentacin SCD, a newly identified bacteriocin of Bacillus polyfermenticus // *Lett. Appl. Microbiol.* — 2001. — Vol. 32 (3). — P. 146–151.
174. Pinchuk I. V., Bressollier P., Verneuil B. et al. In vitro anti-Helicobacter pylori activity of the probiotic strain Bacillus subtilis 3 is due to secretion of antibiotics // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2001. — Vol. 45 (11). — P. 3156–3161.
175. Sanders M. E., Morelli L., Tompkins T. A. Spore formers as human probiotics: Bacillus, Sporolactobacillus and Brevibacillus // *Comp. Rev. Food Sci. Food Safety.* — 2003. — Vol. 2 (3). — P. 101–110.
176. Duc L. H., Hong H. A., Barbosa T. M. et al. Characterization of Bacillus probiotics available for human use // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2004. — Vol. 70 (4). — P. 2161–2171.
177. Grin'ko O. M., Zverev V. V., Mikhailova N. A. Effect of growth medium content on antagonistic characteristics of Bacillus pumilus // *Zh. Microbiol. Epidemiol. Immunobiol.* — 2010. — Vol. 1. — P. 72–76.
178. Kimoto H., Kurisaki J., Tsuji N. M. et al. Lactococci as probiotic strains: adhesion to human enterocyte-like Caco-2 cells and tolerance to low pH and bile // *Lett. Appl. Microbiol.* — 1999. — Vol. 29 (5). — P. 313–316.
179. McElhatton A., Marshall R. J. (Eds.) Food safety: a practical and case study approach. — Springer, 2007. — 311 p.
180. Kumar P., Ferzin S., Chintan S., Kumar G. N. Isolation and characterization of potential probiotic Escherichia coli strains from rat faecal samples // *Am. J. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 5 (2). — P. 119–124.
181. Mitra A. K., Rabhani G. H. A double-blind, controlled trial of bioflorin (Streptococcus faecium SF68) in adults with acute diarrhea due Vibrio cholerae and enterotoxigenic Escherichia coli // *Gastroenterol.* — 1990. — Vol. 99 (4). — P. 1149–1152.
182. Anuradha S., Rajeshwari K. Probiotics in health and disease // *J. Indian Acad. Clin. Med.* — 2005. — Vol. 6 (1). — P. 67–72.
183. Khali R. K. Evidence for probiotic potential of a capsular-producing Streptococcus thermophilus CHCC 3534 strain // *Am. J. Microbiol. Res.* — 2009. — Vol. 3 (1). — P. 27–34.
184. Narayan S. S., Jalgaonkar S., Shahani S., Kulkarni V. N. Probiotics: current trends in the treatment of diarrhea // *Hong Kong Med. J.* — 2010. — Vol. 16 (3). — P. 213–218.
185. Falentin H., Deutsch S.-M., Jan G. et al. The complete genome of Propionibacterium freudenreichii CIRM-BIA1T, a hardy Actinobacterium with food and probiotic application // *PLoS ONE.* — Vol. 5 (7). — P. e11748.
186. Шендеров Б. А. Современное состояние и перспективы развития концепции «Пробиотики, пребиотики и синбиотики». — <http://www.gastroportal.ru>
187. Ардатская М. Д. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции. — <http://www.disbak.ru>
188. Shanahan F. Gut microbes: from bugs to drugs // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105 (2). — P. 275–279.

189. Лыкова Е. А. Характеристика и алгоритм применения пробиотиков. — 2005. — <http://www.medic-21vek.ru>
190. Мазанкова Л. Н., Лыкова Е. А. Пробиотики: характеристика препаратов и выбор в педиатрической практике // *Дет. инфекции.* — 2004. — № 1. — С. 18–23.
191. Ried G., Jass J., Sebuly M. T., McCormic J. K. Potential uses of probiotics in clinical practice // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2003. — Vol. 16 (4). — P. 658–672.
192. De Vrese M., Schrezenmeier J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics // *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* — 2008. — Vol. 111. — P. 1–66.
193. Roberfroid M., Gibson G. R., Hoyles L. et al. Prebiotic effects: metabolic health benefits // *Br. J. Nutr.* — 2010. — Vol. 104 (2). — P. S1–S63.
194. Feltis B. A., Wells C. L. Does microbial translocation play a role in critical illness? // *Curr. Opin. Crit. Care.* — 2000. — Vol. 6 (2). — P. 117–122.
195. Киселев С. А., Чичерин Д. С., Харитонов Д. В. Пребиотики: новая стратегия лечения дисбактериоза кишечника // *Качество жизни.* — 2004. — № 2 (5). — С. 70–71.
196. Jain P. K., McNaught C. E., Anderson A. D. et al. Influence of symbiotic containing Lactobacillus acidophilus La5, Bifidobacterium lactis Bb 12, Streptococcus thermophilus, Lactobacillus bulgaricus and oligofructose on gut barrier function and sepsis in critically ill patients: a randomized controlled trial // *Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 23 (4). — P. 467–475.
197. Honeycutt T. C., El Khashab M., Wardrop R. M. 3rd et al. Probiotic administration and the incidence of nosocomial infection in pediatric intensive care: a randomized placebo-controlled trial // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 8 (5). — P. 452–458.
198. Besselink M. G., van Santvoort H. C., Buskens E. et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2008. — Vol. 371 (9613). — P. 651–659.
199. Pham M., Lemberg D. A., Day A. S. Probiotics: sorting the evidence from the myths // *Med. J. Aust.* 2008. — Vol. 188 (5). — P. 304–308.
200. Mackay A., Taylor M. B., Kibbler C. C., Hamilton-Miller J. M. Lactobacillus endocarditis caused by a probiotic organisms // *Clin. Microbiol. Infect.* — 1999. — Vol. 5 (5). — P. 290–292.
201. Soleman N., Laferl H., Kneifel W. et al. How safe is safe? — a case of Lactobacillus paracasei ssp. Paracasei endocarditis and discussion of the safety of lactic acid bacteria // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 35 (10). — P. 759–762.
202. Salminen M. K., Tynkkynen S., Rautelin H. et al. Lactobacillus bacteremia during a rapid increase in probiotic use of Lactobacillus rhamnosus GG in Finland // *Clin. Infect. Dis.* — 2002. — Vol. 35 (10). — P. 1155–1160.
203. Land M. H., Rouster-Stevens K., Woods C. R. et al. Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy // *Pediatrics.* — 2005. — Vol. 115 (1). — P. 178–181.
204. De Groot M. A., Frank D. N., Dowell E. et al. Lactobacillus rhamnosus GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005. — Vol. 24 (3). — P. 278–280.
205. Cannon J. P., Lee T. A., Bolanos J. T., Danziger L. H. Pathogenic relevance of Lactobacillus: a retrospective review of over 200 cases // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 24 (1). — P. 31–40.
206. Rautio M., Jousimies-Somer H., Kauma H. et al. Liver abscess due to a Lactobacillus rhamnosus strain indistinguishable from L. rhamnosus strain GG // *Clin. Infect. Dis.* — 1999. — Vol. 28 (5). — P. 1159–1160.
207. Hata D., Yoshida A., Ohkubo H. et al. Meningitis caused by Bifidobacterium in an infant // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1988. — Vol. 7 (9). — P. 669–671.
208. Lherm T., Monet C., Nougier B. et al. Seven cases of fungemia with Saccharomyces boulardii in critically ill patients // *Intensive Care Med.* — 2002. — Vol. 28 (6). — P. 797–801.
209. Munoz P., Bouza E., Cuenca-Estrella M. et al. Saccharomyces cerevisiae fungemia: an emerging disease // *Clin. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 40 (11). — P. 1625–1634.

210. Ku W. H., Lau D. C.Y., Huen K. F. Probiotic provoked D-lactic acidosis in short bowel syndrome: case report and literature review // HK J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2006. – Vol. 11. – P. 246–254.
211. Uchida H., Yamamoto H., Kisaki Y. et al. D-lactic acidosis in short-bowel syndrome managed with antibiotics and probiotics // J. Pediatr. Surg. – 2004. – Vol. 39 (4). – P. 634–636.
212. Dennou E., Pridmore R. D., Berger B. et al. Identification of genes associated with the long-gut-persistence phenotype of the probiotic *Lactobacillus johnsonii* strain NCC533 using a combination of genomics and transcriptome analysis // J. Bacteriol. – 2008. – Vol. 190 (9). – P. 3161–3168.
213. Marraffini L. A., DeDent A. C., Schneewind O. Sortases and the art of anchoring proteins to the envelopes of gram-positive bacteria // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 2006. – Vol. 70 (1). – P. 192–221.
214. Lebeer S., Vanderleyder J., De Keersmaecker C. J. Genes and molecules of *Lactobacilli* supporting probiotic action // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 2008. – Vol. 72 (4). – P. 728–764.
215. Kleerebezem M., Vaughan E. E. Probiotic and gut *Lactobacilli* and *Bifidobacteria*: molecular approach to study diversity and activity // Ann. Rev. Microbiol. – 2009. – Vol. 63. – P. 269–290.
216. Dunne C., O'Mahony L., Murphy L. et al. In vitro selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with *in vivo* findings // Am. J. Clin. Nutr. – 2001. – Vol. 73 (2). – P. 386S–392S.
217. Бойцов А. Г., Рищук С. В., Ильясов Ю. Ю., Гречанинова Т. А. Адгезия лактобактерий к клеткам вагинального и буккального эпителия // Вестник СПбГМА им. И. И. Мечникова. 2004. – № 4 (5). – С. 191–193.
218. Geier M. S., Butler R. H., Howarth G. S. Inflammatory bowel disease: current insights into pathogenesis and new therapeutic options: probiotics, prebiotics and synbiotics // Int. J. Food Microbiol. – 2007. – Vol. 115 (1). – P. 1–11.
219. Hamer H. M., Jonkers D., Venema K. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol. 27 (2). – P. 104–119.
220. Louis P., Flint H. J. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine // FEMS Microbiol. Lett. – 2009. – Vol. 294 (1). – P. 1–8.
221. Sokol H., Pigneur B., Watterlot L. et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 2008. – Vol. 105 (43). – P. 16731–16736.
222. Eeckhaut V., Flahou B., Romero C. et al. The anaerobic butyrate-producing strain *Butyrivibrio pullicaecorum* decrease colonic inflammation and ulceration in a TNBS-induced colitis rat model // 5th Probiotics, prebiotics and new foods congress. – Rome, Italy. – <http://www.probiotics-prebiotics-newfod.org/pdf>
223. Van Immerseel F., Ducatelle R., De Vos M. et al. Butyric acid-producing anaerobic bacteria as a novel probiotic treatment approach for inflammatory bowel disease // J. Med. Microbiol. – 2010. – Vol. 59 (2). – P. 141–143.
224. Wang T. T., Nestel E. P., Bourdeau V. et al. Cutting edge: 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ is direct inducer of antimicrobial peptide gene expression // J. Immunol. – 2004. – Vol. 173 (5). – P. 2909–2912.
225. Zasloff M. Fighting infections with vitamin D // Nat. Med. – 2006. – Vol. 12 (4). – P. 388–390.
226. Sorensen O. E., Follin P., Johnsen A. H. et al. Human cathelicidin, hCAP-18, is processed to antimicrobial peptide LL-37 by extracellular cleavage with proteinase 3 // Blood. – 2001. – Vol. 97 (12). – P. 3951–3959.
227. Zanetti M. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity // J. Leuk. Biol. – 2004. – Vol. 75 (1). – P. 39–48.
228. Liu P. T., Stenger S., Li H. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response // Science. – 2006. – Vol. 311 (5768). – P. 1770–1773.

229. Tiabringa G. S., Aarbiou J., Ninaber D. K. et al. The antimicrobial peptide LL-37 activate innate immunity at the airway surface by transactivation of the epithelial growth factor receptor // J. Immunol. – 2003. – Vol. 171 (2). – P. 6690–6696.
230. Cross H. S., Kallay E. Regulation of the colonic vitamin D system for prevention of tumor progression: an update // Future Oncology. – 2009. – Vol. 5 (4). – P. 493–507.
231. Khorchide M., Lechner D., Cross H. S. Epigenetic regulation of vitamin D hydroxylase expression and activity in normal and malignant human prostate cells // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2005. – Vol. 93 (2–5). – P. 167–172.
232. Essa D., Denzer N., Mahlke U. et al. VDR micro RNA expression and epigenetic silencing of vitamin D signaling in melanoma cells // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2010. – Vol. 121 (1–2). – P. 110–113.
233. Luo W., Karpf A. R., Deeb K. K. et al. Epigenetic regulation of vitamin D 24-hydroxylase/CYP24A1 in human prostate cancer // Cancer Res. – 2010. – Vol. 70 (14). – P. 5953–5962.
234. Cannel J. J., Zasloff M., Gardland C. et al. On the epidemiology of influenza // Virology J. – 2008. – Vol. 5 (1). – P. 29–41.
235. Lagishetty V., Misharin A. V., Liu N. Q. et al. Vitamin D deficiency in mice impairs colonic antibacterial activity and predisposes to colitis // Endocrinol. – 2010. – Vol. 151 (6). – P. 2423–2432.
236. Dashwood R. H., Ho E. Dietary histone deacetylase inhibitors: from cells to mice to man // Seminar Cancer Biol. – 2007. – Vol. 17 (5). – P. 363–369.
237. Bao B.-Y., Ting H.-J., Hsu J.-W., Lee Y.-F. Protective role of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ against oxidative stress in nonmalignant human prostate epithelial cells // Int. J. Cancer. – 2009. – Vol. 122 (12). – P. 2699–2706.
238. Wejse C., Gomes V. F., Rabna P. et al. Vitamin D as a supplementary treatment for tuberculosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 179 (9). – P. 843–850.
239. Ahmed M. S., Shoker A. Vitamin D metabolites: protective versus toxic properties: molecular and cellular perspectives // Nephrol. Rev. – 2010. – Vol. 2. – P. e5.
240. Deneke S. M. Thiol-based antioxidants // Curr. Top. Cell. Regul. – 2001. – Vol. 36. – P. 151–180.
241. Singh U., Jialal I. Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes // Nutr. Rev. – 2008. – Vol. 66 (11). – P. 646–657.
242. Ghibu S., Richard C., Vergely C. et al. Antioxidant properties of an endogenous thiol: alpha-lipoic acid, useful in the prevention of cardiovascular diseases // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2009. – Vol. 54 (5). – P. 391–398.
243. Atelman H., Helmann J. D. Thiol-based redox switches and gene regulation. Antioxid. Redox Signal. 2011. In press. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20626317.
244. Gibson G. R., Beatty E. R., Wang X., Cummings J. H. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin // Gastroenterol. – 1995. – Vol. 108 (4). – P. 975–982.
245. Gibson G. R., Roberfroid M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics // J. Nutr. – 1995. – Vol. 125 (6). – P. 1401–1412.
246. Gibson G. R., Probert H. M., Van Loo J. A. E., Roberfroid M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotic // Nutr. Res. Rev. – 2004. – Vol. 17 (2). – P. 257–259.
247. Roberfroid M. B. Prebiotics: the concept revisited // J. Nutr. – 2007. – Vol. 137 (3). – P. 830S–837S.
248. Roberfroid M., Sibson G. R., Hoyle L. et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits // Br. J. Nutr. – 2010. – Vol. 104 (2). – P. S1–S63.
249. Novak J., Katz J. A. Probiotics and prebiotics for gastrointestinal infections // Curr. Infect. Dis. Rep. – 2006. – Vol. 8 (2). – P. 103–109.
250. Taylor T. P., Fasina O., Bell N. L. Physical properties and consumer liking of cookies prepared by replacing sucrose with tagatose // J. Food. Sci. – 2008. – Vol. 73 (3). – P. S145–S151.

251. Abrams S. A., Griffin I. J., Hawthorne K. M. et al. A combination of prebiotic short- and long-chain inuline-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2005. — Vol. 82 (2). — P. 471–476.
252. Toma M. M., Pokrotnieks J. Probiotics as functional food: microbiological and medical aspects // *Acta Univ. Latviensis.* — 2006. — Vol. 710 (Biology). — P. 117–129.
253. Бельмер С. В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника // *PMЖ.* — 2004. — Vol. 12 (3). — P. 148–151.
254. Marteau P., Flourie B., Pochart P. et al. Effect of the microbial lactase (EC 3.2.1.23) activity in yoghurt on the intestinal absorption of lactose: an *in vitro* study in lactase-deficient humans // *Br. J. Nutr.* — 1990. — Vol. 64 (1). — P. 71–79.
255. Fernandez P., Canada F. J., Jimenez-Barbero J., Martin-Lomas M. Substrate specificity of small-intestinal lactase: study of the steric effects and hydrogen bonds involved in enzyme-substrate interaction // *Carbohydr. Res.* — 1995. — Vol. 271 (1). — P. 31–42.
256. Day A. J., Canada F. J., Diaz J. C. et al. Dietary flavonoid and isoflavone glycosides are hydrolysed by the lactase site of lactase phlorizin hydrolase // *FEBS Lett.* — 2000. — Vol. 468 (2–3). — P. 166–170.
257. Kankaara P. E., Salminen S. J., Isolauri E., Lee Y. K. The influence of polyunsaturated fatty acids on probiotic growth and adhesion // *FEMS Microbiol. Lett.* — 2001. — Vol. 194 (2). — P. 149–153.
258. Kastel R., Bomba A., Vasko L. et al. The effect of probiotic potentiated with polyunsaturated fatty acids on the digestive tract of germ-free piglets // *Vet. Med.* — 2007. — Vol. 52 (2). — P. 63–68.
259. Lakhtin V. M., Lakhtin M. V., Pospelova V., Shenderov B. A. Lectins of lactobacilli and bifidobacteria. II. Probiotic lectins of lactobacilli and bifidobacteria as possible signal molecules regulating inter- and intrapopulation relationships between bacteria and between bacteria and the host // *Microb. Ecol. Health Dis.* — 2007. — Vol. 19 (3). — P. 153–157.
260. Lakhtin M., Alyoshkin V., Lakhtin V. et al. Probiotic lactobacillus and bifidobacterial lectins against *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* clinical strains: new class of the pathogen biofilm destructors // *Probiotics Antimicrob. Proteins.* — 2010. — Vol. 2 (3). — P. 186–196.
261. Bullen J. J., Rogers H. J., Spalding P. B., Ward C. G. Iron and infection: the heart of the matter // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* — 2005. — Vol. 43 (3). — P. 325–330.
262. De Bortoli N., Leonardi G., Ciancia E. et al. *Helicobacter pylori* eradication: a randomized prospective study of triple therapy versus triple therapy plus lactoferrin and probiotics // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102 (11). — P. 951–956.
263. Schoner F. J. Nutritional effects of organic acids // *Feed manufacturing in the Mediterranean region. Improving safety: from feed to food.* Brufau J. (Ed.). — Zaragoza: CIHEAM-IAMZ, 2001. — P. 55–61.
264. Hijoja E., Chmelarova A. Short chain fatty acids and colonic health // *Bratisl. Lek. Listy.* — 2007. — Vol. 108 (8). — P. 354–358.
265. Cakir S., Midilli H., Erol H. et al. Use of combined probiotic-prebiotic, organic acid and avilamycin in diets of japanese quails // *Rev. Med. Vet.* — 2008. — Vol. 159 (11). — P. 565–569.
266. Metzler-Zebeli B. U., Ratriyanto A., Jezierny D. et al. Effects of betaine, organic acids and inulin as single feed additives or in combination on bacterial populations in the gastrointestinal tract of weaned pigs // *Arch. Animal Nutr.* — 2009. — Vol. 63 (6). — P. 427–441.
267. Патент РФ 2394565.
268. Боярская А. М., Осадчая О. И., Жернов А. А., Коваленко О. Н. Применение энтеросорбента энтеросгель в комплексном лечении дисбиоза кишечника у детей с ожоговой болезнью // *Мед. неотложн. сост.* — 2006. — Vol. 1 (2). — P. 50–52.
269. Щербаков П. Л. Применение энтеросорбентов в лечении дисбиоза кишечника // *Эксп. клин. гастроэнтерол.* — 2009. — № 3 (3). — С. 88–92.
270. Урсова Н. И. Нарушения микрофлоры и дисфункции билиарного тракта у детей. Руководство для практикующих врачей / Под ред. Г. В. Римарчук. — М.: Прототип, 2005. — 218 с.

271. Bonten M. J. M., Kullberg B. J., van Dalen R. et al. Selective digestive decontamination in patients in intensive care // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2000. — Vol. 46 (3). — P. 351–362.
272. Koffel M. H. Selective digestive decontamination should not be routinely employed // *Chest.* 2003. — Vol. 123 (3). — P. 464S–468S.
273. Tellado J. M. Prevention of infection following severe acute pancreatitis // *Curr. Opin. Crit. Care.* — 2007. — Vol. 13 (4). — P. 416–420.
274. Oastdijk E. A. N., de Smet A. M. G. A., Blok H. E. M. et al. Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* — 2010. — Vol. 181 (5). — P. 452–457.
275. Bonten M. J. M. Healthcare epidemiology: ventilator-associated pneumonia: preventing the inevitable // *Clin. Infect. Dis.* — 2011. — Vol. 52 (1). — P. 115–121.
276. Teuber M. Veterinary use and antibiotic resistance // *Curr. Opin. Microbiol.* — 2001. — Vol. 4 (5). — P. 493–499.
277. Mathew A. G., Cissell R., Limthong S. Antibiotic resistance in bacteria associated with food animals: a United States perspective of livestock production // *Foodborne Pathog. Dis.* — 2007. — Vol. 4 (2). — P. 115–133.
278. Heuer O. E., Hammerum A. M., Collignon P., Wegener H. C. Human health hazard from antimicrobial-resistant enterococci in animals and food // *Clin. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 43 (7). — P. 911–916.
279. Hammerum A. M., Heuer O. E. Human health hazards from antimicrobial-resistant *Escherichia coli* of animal origin // *Clin. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 48 (7). — P. 916–921.
280. Mellon M., Benbrook C., Benbrook K. L. Hogging it!: estimates of antimicrobial abuse in livestock. 2001. Union of Concerned Scientists. — www.ucsusa.org/.../hogging-it-estimates-of.html
281. WHO. Overcoming Antimicrobial Resistance. — 2000. — NCJ 192502. — 67 p.
282. Levy S. B. From tragedy the antibiotic era is born // Levy S. B. (Ed.) *The antibiotic paradox: how the misuse of antibiotics destroy their curative powers.* — 2nd ed. — Cambridge, MA: Persues Publishing, 2002. — P. 1–14.
283. Speller B. Dr. William H. Stewart: mistaken or maligned? // *Clin. Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 47 (2). — P. 294.
284. Burnet F. M., White D. *Natural history of infectious disease.* — Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1972. — 278 p.
285. Bergogne-Berezin E. After the «era of antibiotics», the «era of resistance» // *Presse Med.* — 2004. — Vol. 33 (12 Pt. 1). — P. 772–774.
286. Alanis A. J. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? // *Arch. Med. Res.* — 2005. — Vol. 36 (6). — P. 697–705.
287. Pratt R. Preparation for a post-antibiotic era must start now // *Nursing Times.* — 2010. — Vol. 106 (36). — P. 26.
288. Joerger R. D. Alternatives to antibiotics: bacteriocins, antimicrobial peptides and bacteriophages // *Poultry Sci.* — 2003. — Vol. 82 (4). — P. 640–647.
289. Parisien A., Allain B., Zhang J. et al. Novel alternatives to antibiotics: bacteriophages, bacterial cell wall hydrolases, and antimicrobial peptides // *J. Appl. Microbiol.* — 2008. — Vol. 104 (1). — P. 1–13.
290. O'Flynn G. O., Ross R. P., Fitzgerald G. F., Coffey A. Evaluation of a cocktail of three bacteriophages for biocontrol of *Escherichia coli* O157-H7 // *Appl. Envir. Microbiol.* — 2004. — Vol. 70 (6). — P. 3417–3424.
291. Lau G. L., Sieo C. C., Tan W. S. et al. Efficacy of a bacteriophage isolated from chickens as a therapeutic agent for colibacillosis in broiler chickens // *Pult. Sci.* — 2010. — Vol. 89 (12). — P. 2589–2596.
292. Svetoch E. A., Stern N. J. Bacteriocins to control *Campylobacter* spp. in poultry // *Poult. Sci.* — 2010. — Vol. 89 (8). — P. 1763–1768.
293. Shai Y. Mode of action of membrane active antimicrobial peptide // *Biopolymers.* — 2002. — Vol. 66 (4). — P. 236–248.

294. Lohner K., Blondelle S. E. Molecular mechanisms of membrane perturbation by antimicrobial peptides and the use of biophysical studies in the design of novel peptide antibiotics // *Comb. Chem. High Throughput Screen.* – 2005. – Vol. 8 (3). – P. 241–256.
295. Lohner K. New strategies for novel antibiotics: peptides targeting bacterial cell membranes // *Gen. Physiol. Biophys.* – 2009. – Vol. 28 (2). – P. 105–116.
296. Dhople V., Krukemeyer A., Ramamoorthy A. The human beta-defensin-3, an antibacterial peptide with multiple biological functions // *Biochim. Biophys. Acta Biomembranes.* – 2006. – Vol. 1758 (9). – P. 1499–1512.
297. Weinberg A., Quinones-Mateu M. E., Lederman M. M. Role of human beta-defensins in HIV infection // *Adv. Dent. Res.* – 2006. – Vol. 19 (1). – P. 42–48.
298. Jacob S. A. Antimicrobial functions of the human cathelicidin hCAP18 // *Medica. J. Clin. Med.* – 2009. – Vol. 4 (4). – P. 306–312.
299. Tsai H., Bobek L. A. Human salivary histatins: promising anti-fungal therapeutic agents // *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* – 1998. – Vol. 9 (4). – P. 480–497.
300. Helmerhorst E. J., Troxler R. F., Oppenheim F. G. The human salivary peptide histatin 5 exert its antifungal activity through the formation of reactive oxygen species // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol. 98 (25). – P. 14637–14642.
301. Gordon Y. J., Romanowski E. G. A review of antimicrobial peptides and their therapeutic potential as anti-infective drugs // *Curr. Eye Res.* – 2005. – Vol. 30 (7). – P. 505–515.
302. Riley M. A., Chavan M. A. Bacteriocins: ecology and evolution. – Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2007. – 150 p.
303. De Vuyst L., Leroy F. Bacteriocins from lactic acid bacteria: production, purification and food application // *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* – 2007. – Vol. 13 (4). – P. 1–6.
304. Tanbeker D. H., Bhutada S. A. Studies on antimicrobial activity and characteristics of bacteriocins produced by *Lactobacillus* strains isolated from milk of domestic animals // *Internet J. Microbiol.* – 2010. – Vol. 8 (2). www.ispub.com/.../volume_8_number_2_last.html
305. Breitbart M., Hewson I., Felts B. et al. Metagenomic analyses of an uncultured viral community from human feces // *J. Bacteriol.* – 2003. – Vol. 185 (20). – P. 6220–6223.
306. Reyes A., Haynes M., Hanson N. et al. Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers // *Nature.* – 2010. – Vol. 466 (7304). – P. 334–338.
307. Riley P. A. Bacteriophages in autoimmune disease and other inflammatory conditions // *Med. Hypotheses.* – 2004. – Vol. 62 (4). – P. 493–498.
308. Gorski A., Kniotek M., Perkowska-Ptasinska A. et al. Bacteriophages and transplantation tolerance // *Transplant. Proc.* – 2006. – Vol. 38 (1). – P. 331–334.
309. Golomidova A., Kulikov E., Isaeva A. et al. The diversity of colifages and coliforms in horse fecal reveals a complex pattern of ecological interactions // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2007. – Vol. 73 (19). – P. 5975–5981.
310. Lepage P., Colombet J., Marteau P. et al. Dysbiosis in inflammatory bowel disease: a role of bacteriophages? // *Gut.* – 2008. – Vol. 57 (3). – P. 424–425.
311. Fuhrman J. A. Marine viruses and their biogeochemical and ecological effects // *Nature.* – 1999. – Vol. 399 (6736). – P. 541–548.
312. Suttle C. A. Marine viruses – major players in the global ecosystem // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2007. – Vol. 5 (10). – P. 801–812.
313. Rohwer F., Thurber R. V. Viruses manipulate the marine environment // *Nature.* – 2009. – Vol. 459 (7244). – P. 207–212.
314. Boyd E. F., Brussow H. Common themes among bacteriophage-encoded virulence factors and diversity among the bacteriophages involved // *Trends Microbiol.* – 2002. – Vol. 10 (11). – P. 521–529.
315. Brussow H., Canchaya C., Hardt W.-D. Phages and the evolution bacterial pathogens: from genomic rearrangements to lysogenic conversion // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2004. – Vol. 68 (3). – P. 560–602.

316. Brussow H. The not so universal tree of life or the place of viruses in the living world // *Phil. Trans. R. Soc.* – 2009. – Vol. 364 (1527). – P. 2263–2274.
317. Chibani-Chennoufi S., Bruttin A., Dillmann M.-L., Brussow H. Phage-host interaction: an ecological perspective // *J. Bacteriol.* – 2004. – Vol. 186 (12). – P. 3677–3686.
318. Walker A. Gut metagenomics goes viral // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2010. – Vol. 8 (12). – P. 841.
319. Sulakvelidze A. Phage therapy: an attractive option for dealing with antibiotic-resistant bacterial infection // *Drug Disc. Today.* – 2005. – Vol. 10 (13). – P. 807–809.
320. Hanlon G. W. Bacteriophages: an appraisal of their role in the treatment of bacterial infections // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2007. – Vol. 30 (2). – P. 118–128.
321. Kutateladze M., Adamia R. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics // *Trends Biotechnol.* – 2010. – Vol. 28 (12). – P. 591–595.
322. Hankin E. H. L'action bactericide des eaux de la Jumna et du Gange sur le vibron du cholera // *Ann. Inst. Pasteur.* – 1896. – Vol. 10. – P. 511–523.
323. Bardell D. An 1898 report by Gamaleya for a lytic agent specific for *Bacillus anthracis* // *J. Hist. Med. Allied Sci.* – 1982. – Vol. 37 (2). – P. 222–225.
324. Twort F. W. An investigation on the nature of ultramicroscopic viruses // *Lancet.* – 1915. – Vol. 189 (2). – P. 1241–1243.
325. D'Herelle F. Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysenteriques. *Comptes rendus* // *Acad. Sci. Paris.* – 1917. – Vol. 165. – P. 373–375.
326. Summers W. C. Felix d'Herelle and the origins of molecular biology. – New Haven. Conn: Yale Univ. Press, 1999. – 230 p.
327. Kutter E., Sulakvelidze A. Introduction // *Bacteriophages biology and applications* / Kutter E., Sulakvelidze A. (Eds.). – Boca Raton: CRC Press, 2005. – P. 1–4.
328. Hermoso J. A., Garcia J., Garcia P. Taking aim on bacterial pathogens: from phage therapy to enzybiotics // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2007. – Vol. 10 (5). – P. 461–472.
329. Moreira D., Lopez-Garcia P. Ten reasons to exclude viruses from the tree of life // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2009. – Vol. 7 (4). – P. 306–311.
330. Ruiz-Saenz J., Rodas J. D. Viruses, virophages, and their living nature // *Acta Virol.* – 2010. – Vol. 54 (2). – P. 85–90.
331. Forterre P. Giant viruses: conflict in revisiting the virus concept. *Intervirology.* 2010. – Vol. 53 (5). – P. 362–376.
332. Brockhurst M. A., Morgan A. D., Fenton A., Buckling A. Experimental coevolution with bacteria and phage: the *Pseudomonas fluorescens*- Φ 2 model system // *Infect. Genet. Evol.* – 2007. – Vol. 7 (4). – P. 547–552.
333. Paterson S., Vogwill T., Buckling A. et al. Antagonistic coevolution accelerates molecular evolution. – 2010. – Vol. 464 (7286). – P. 275–278.
334. Young R. Bacteriophage lysis: mechanism and regulation // *Microbiol. Rev.* – 1992. – Vol. 56 (3). – P. 430–481.
335. Takeda K., Nakagawa N., Yamamoto T. et al. Prokaryotic expression of an immediate-early gene of human herpesvirus 6 and analysis of its viral antigen expression in human cells // *Virus Res.* – 1996. – Vol. 41 (2). – P. 193–200.
336. Poranen M. M., Dauglavicius R., Bamfor D. H. Common principles in viral entry // *Annu. Rev. Microbiol.* – 2002. – Vol. 56. – P. 512–538.
337. Labrie S., Vukov N., Loessner M. J., Moineau S. Distribution and composition of the lysis cassette of *Lactococcus lactis* phages and functional analysis of bacteriophage ϕ 36 holin // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2004. – Vol. 233 (1). – P. 37–43.
338. Skurnik M., Strauch E. Phage therapy: facts and fiction // *Intern. J. Med. Microbiol.* – 2006. – Vol. 296 (1). – P. 5–14
339. Djordjevic M., Semenova E., Shraiman B., Severinov K. Quantitative analysis of a virulent bacteriophage transcription strategy // *Virology.* – 2006. – Vol. 354 (2). – P. 240–251.
340. McGrath S., van Sinderen D. (Eds.) *Bacteriophage: genetics and molecular biology.* – Caister Academic Press, 2007. – 343 p.

341. Weisberg R. A., Hinton D. M., Adhya S. Transcriptional regulation in bacteriophage // Encyclopedia of Virology. – 2008. – P. 174–186.
342. Nechaev S., Severinov K. The elusive object of desire – interactions of bacteriophages and their host // Curr. Opin. Microbiol. – 2008. – Vol. 11 (2). – P. 186–193.
343. Rukhuba D. V., Kolomiets E. I., Dey E., Novik G. I. Bacteriophage receptors mechanisms of phage adsorption and penetration into host cell // Pol. J. Microbiol. – 2010. – Vol. 59 (3). – P. 145–155.
344. Kutter E. Phage therapy: bacteriophages as natural self-limiting antibiotics // AZEFI Special Publications. – 2001. – 60 p.
345. Merrill C. R., Scholl D., Adhya S. L. The prospect for bacteriophage therapy in western medicine // Nat. Rev. Drug Discov. – 2003. – Vol. 2 (6). – P. 489.
346. Hausler T. Bug killers // Nat. Med. – 2006. – Vol. 12 (6). – P. 600–601.
347. Kropinski A. M. Phage therapy – everything old is new again. Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. 2006. – Vol. 17 (5). – P. 297–306.
348. Lu T. K. Dispersing biofilms with engineered enzymatic bacteriophage // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – Vol. 104 (24). – P. 11197–11202.
349. Kutter E., De Vos D., Gvasalia G. et al. Phage therapy in clinical practice: treatment of human infections // Curr. Pharm. Biotechnol. – 2010. – Vol. 11 (1). – P. 69–86.
350. Abendon S. T., Thomas-Abendon C. Phage therapy pharmacology // Curr. Pharm. Biotechnol. – 2010. – Vol. 11 (1). – P. 28–47.
351. Collins E. B. Host-controlled variations in bacteriophages active against lactic streptococci // Virology. – 1956. – Vol. 2 (2). – P. 261–271.
352. Nordstrom K., Forsgreen A., Cox P. Prevention of bacteriophage adsorption to *Staphylococcus aureus* by immunoglobulin G // J. Virol. – 1974. – Vol. 14 (2). – P. 203–206.
353. Bickle T. A., Kruger D. H. Biology of DNA restriction // Microbiol. Rev. – 1993. – Vol. 57 (2). – P. 434–450.
354. Dinsmore P. K., Klaenhammer T. R. Molecular characterization of a genomic region in a *Lactococcus* bacteriophage that is involved in its sensitivity to the phage defense mechanism *AbiA* // J. Bacteriol. – 1997. – Vol. 179 (9). – P. 2949–2957.
355. Forde A., Fitzgerald G. F. Bacteriophage defence system in lactic acid bacteria // Antonie Van Leeuwenhoek. – 1999. – Vol. 76 (1–4). – P. 89–113.
356. Bourniquel A. A., Casey M. G., Mollet B., Pridmore R. D. DNA sequence and functional analysis of *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *lactic* plasmids pN42 and pJBL2 // Plasmid. – 2002. – Vol. 47 (2). – P. 153–157.
357. Sturino J. M., Klaenhammer T. R. Bacteriophage defense systems and strategies for lactic acid bacteria // Adv. Appl. Microbiol. – 2004. – Vol. 56. – P. 331–378.
358. Chibani-Chennoufi S., Bruttin A., Dillmann M. L., Brussow H. Phage-host interaction: an ecological perspective // J. Bacteriol. – 2004. – Vol. 186 (12). – P. 3677–3686.
359. Chopin M. C., Chopin A., Bidnenko E. Phage abortive infection in lactococci: variation on a theme // Curr. Opin. Microbiol. – 2005. – Vol. 8 (4). – P. 473–479.
360. Tukul C., Sanlibaba P., Ozden B. et al. Identification of adsorption inhibition, restriction/modification and abortive infection type phage resistance systems in *Lactococcus lactis* strains // Acta Biol. Hung. – 2006. – Vol. 57 (3). – P. 377–385.
361. Khalil R., Frank J. F., Hassan A. N., Omar S. H. Inhibition of phage infection in capsule-producing *Streptococcus thermophilus* using concavalin A, lysozyme and saccharides // African J. Biotechnol. – 2007. – Vol. 6 (19). – P. 2280–2286.
362. Fineran P. C., Blower T. R., Foulds I. J. et al. The phage abortive infection system, *ToxIN*, functions as a protein-RNA toxin-antitoxin pair // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2009. – Vol. 106 (3). – P. 894–899.
363. Hyman P., Abedon S. T. Bacteriophage host range and bacterial resistance // Adv. Appl. Microbiol. – 2010. – Vol. 70. – P. 217–248.
364. Labrie S. J., Samson J. E., Labrie S. J. Bacteriophage resistance mechanisms // Nat. Rev. Microbiol. – 2010. – Vol. 8 (5). – P. 317–327.

365. Haaber J., Samson J. E., Labrie S. J. et al. Lactococcal abortive infection protein *AbiV* interacts directly with the phage protein *SaV* and prevents translation of phage proteins // Appl. Environ. Microbiol. – 2010. – Vol. 76 (21). – P. 7085–7092.
366. Mojica F. J., Diez-Villasenor C., Soria E., Juez G. Biological significance of a family of regularly spaced repeats in the genomes *Archaea*, *Bacteria* and *mitochondria* // Mol. Microbiol. – 2000. – Vol. 36. – P. 244–246.
367. Jansen R., van Embden J. D., Gaastra W., Schouls L. M. Identification of a novel family of sequence repeats among prokaryotes // Omics. – 2002. – Vol. 6 (1). – P. 23–33.
368. Haft D. H., Selengut J., Mongodin E. F., Nelson K. E. A guild of 45 CRISPR-associated (Cas) protein families and multiple CRISPR/Cas subtypes exist in prokaryotic genomes // PLoS Comput. Biol. – 2005. – Vol. 1 (6). – P. e60.
369. Godde J. S., Bickerton A. The repetitive DNA elements called CRISPRs and their associated genes: evidence of horizontal transfer among prokaryotes // J. Mol. Evol. – 2006. – Vol. 62 (6). – P. 718–729.
370. Barrangon R., Fremaux C., Deveau H. et al. CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes // Science. – 2007. – Vol. 315 (5819). – P. 1709.
371. Sorek R., Kunin V., Hugenholtz P. CRISPR – a widespread system that provides acquired resistance against phages in bacteria and archaea // Nat. Rev. Microbiol. – 2008. – Vol. 6 (3). – P. 181–186.
372. Andersson A. F., Banfield J. F. Virus population dynamics and acquired virus resistance in natural microbial communities // Science. – 2008. – Vol. 320 (5879). – P. 1047–1050.
373. Karginov F. V., Hannon G. J. The CRISPR system: small RNA-guided defense in bacteria and archaea // Mol. Cell. – 2010. – Vol. 37 (1). – P. 7–19.
374. Vale P. F., Little T. J. CRISPR-mediated phage resistance and the ghost of coevolution past. Proc. R. Soc. B. – 2010. – Vol. 277. – 2097–2103.
375. Marraffini L. A., Sontheimer E. J. Crispr interference: RNA-directed adaptive immunity in bacteria and archaea // Nat. Rev. Genet. – 2010. – Vol. 11 (3). – P. 181–190.
376. Horvath P., Barrangou R. CRISPR/Cas, the immune system of bacteria and archaea // Science. – 2010. – Vol. 327 (5962). – P. 167–170.
377. Grissa I., Vergnaud G., Pourcel C. The CRISPRdb database and tools to display CRISPRs and to generate dictionaries of spacers and repeats // BMC Bioinformatics. – 2007. – Vol. 8 (1). – P. 172.
378. Rousseau C., Gonnet M., Le Romancer M., Nicolas J. CRISPI: a CRISPR interactive database // Bioinformatics. – 2009. – Vol. 25 (24). – P. 3317–3318.
379. CRISPR databases. – <http://crispr.u-psud.fr>: <http://crispi.genouest.org>.
380. Barksdale L., Arden S. P. Persisting bacteriophage infections, lysogeny, and phage conversions // Annu. Rev. Microbiol. – 1974. – Vol. 28 (0). – P. 256–299.
381. Davidson B. E., Powell I. B., Hillier A. J. Temperate bacteriophages and lysogeny in lactic acid bacteria // FEMS Microbiol. Lett. – 1990. – Vol. 87 (1–2). – P. 79–90.
382. Poblet-Icart M., Bordons A., Lonvaud-Funel A. Lysogeny of *Oenococcus oeni* (syn. *Leuconostoc oenos*) and study of their induced bacteriophages // Curr. Microbiol. – 1998. – Vol. 36 (6). – P. 359–369.
383. Kilic A. O., Pavlova S. I., Aplay S. et al. Comparative study of vaginal *Lactobacillus* phages isolated from women in the United States and Turkey: prevalence, morphology, host range and DNA homology // Clin. Diagn. Lab. Immun. – 2001. – Vol. 8 (1). – P. 31–39.
384. Brussow H., Suarez J. B. *Lactobacillus* phages // Calendar R. (Ed.) The bacteriophages. – 2nd ed. – N. Y.: Oxford University press, 2006. – P. 653–666.
385. Ghosh D., Roy K., Williamson K. E. et al. Prevalence of lysogeny among soil bacteria and presence of *16SrRNA* and *trzn* genes in viral-community DNA // Appl. Environ. Microbiol. – 2008. – Vol. 74 (2). – P. 495–502.
386. Tapper M. A., Hicks R. E. Temperate viruses and lysogeny in lake superior bacterioplankton // Limnol. Oceanogr. – 1998. – Vol. 43 (1). – P. 95–103.

387. *Canchaya C., Proux C., Fournous G. et al.* Prophage genomics // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* — 2003. — Vol. 67 (2). — P. 238–276.
388. *Weinbauer M. G., Brettar I., Hofle M. G.* Lysogeny and virus-induced mortality of bacterioplankton in surface, deep, and anoxic marine waters. *Limnol. Oceanogr.* 2003. — Vol. 48 (4). — P. 1457–1465.
389. *Thomas R., Berdjeb L., Sime-Ngando T., Jacquet S.* Viral abundance, production, decay rates and life strategies (lysogeny versus lysis) in lake Bourget (France) // *Environ. Microbiol.* — 2010. — DOI: 10.1111/j.1462-2920.2010.02364.x
390. *Dickinson M. J., Townsend R.* Lysogenization of *spiroplasma citri* by a type 3 spiroplasmavirus // *Virology.* — 1985. — Vol. 146 (1). — P. 102–110.
391. *Koch A. L.* Evolution of temperate pathogens: the bacteriophage/bacteria paradigm // *Virology. J.* — 2007. — Vol. 4:121. <http://www.virologyj.com/content/4/1/121>
392. *Berngruber T. W., Weissing F. J., Gandon S.* Inhibition of superinfection and the evolution of viral latency // *J. Virol.* — 2010. — Vol. 84 (9). — P. 10200–10208.
393. *McGrath S., Fitzgerald G. F., van Sinderen D.* Identification and characterization of phage-resistance genes in temperate lactococcal bacteriophages // *Mol. Microbiol.* — 2002. — Vol. 43 (2). — P. 509–520.
394. *Radman M.* SOS repair hypothesis: phenomenology of an inducible DNA repair which is accompanied by mutagenesis // *Basic Life Sci.* — 1975. — Vol. 5A. — P. 355–367.
395. *Michel B.* After 30 years of study, the bacterial SOS response still surprises us // *PLoS Biol.* 2005. — Vol. 3 (7). — P. e255.
396. *Janion C.* Inducible SOS response system of DNA repair and mutagenesis in *Escherichia coli* // *Int. J. Biol. Sci.* — 2008. — Vol. 4 (6). — P. 338–344.
397. *Martin R., Escobedo S., Suarez J. E.* Induction, structural characterization, and genome sequence of Lv1, a prophage form a human vaginal *Lactobacillus jensenii* strain // *Int. Microbiol.* 2010. — Vol. 13 (3). — P. 113–121.
398. *Selva L., Viana D., Regev-Yochay G. et al.* Killing niche competitors by remote-control bacteriophage induction // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2009. — Vol. 106 (4). — P. 1234–1238.
399. *Daeschel M. A.* Antimicrobial substances from lactic acid bacteria for use as food preservatives // *Food Technol.* — 1989. — Vol. 43 (1). — P. 164–167.
400. *Anders R. F., Hogg D. M., Jago G. R.* Formation of hydrogen peroxide by group N streptococci and its effect on their growth and metabolism // *Appl. Microbiol.* — 1970. — Vol. 19 (4). — P. 602–612.
401. *Condon S.* Responses of lactic acid bacteria to oxygen // *FEMS Microbiol. Rev.* — 1987. — Vol. 46 (3). — P. 269–280.
402. *Martin R., Soberon N., Escobedo S., Suarez J. E.* Bacteriophage induction versus vaginal homeostasis: role of H₂O₂ in the selection of *Lactobacillus* defective prophages // *Int. Microbiol.* — 2009. — Vol. 12 (2). — P. 131–136.
403. *Martin R., Soberon N., Vanechoutte M. et al.* Characterization of indigenous vaginal lactobacilli from healthy women as probiotic candidates // *Int. Microbiol.* — 2008. — Vol. 11 (4). — P. 261–266.
404. *Martin R., Suarez J. E.* Biosynthesis and degradation of H₂O₂ by vaginal lactobacilli // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2010. — Vol. 76 (2). — P. 400–405.
405. *Thomas E. L., Milligan T. W., Joyner R. E., Jefferson M. M.* Antibacterial activity of hydrogen peroxide and the lactoperoxidase-hydrogen peroxide-thiocyanate system against oral streptococci // *Infect. Immunol.* — 1994. — Vol. 62 (2). — P. 529–535.
406. *Konola J. T., Sargent K. E., Gow J. B.* Efficient repair of hydrogen peroxide-induced DNA damage by *Escherichia coli* requires SOS induction and RuvA proteins // *Mutat. Res.* — 2000. — Vol. 459 (3). — P. 187–194.

ГЛАВА 12. ПРОФИЛАКТИКА/ТЕРАПИЯ SIRS/СЕПСИСА: ОБОСНОВАНИЕ ПОДХОДОВ

Сепсис — одно из самых грозных и распространенных осложнений в клиниках терапевтического и хирургического профилей. В течение только 2001 года в США сепсис диагностирован у 751 000 пациентов [1, 2], в 29% случаев (215 000 больных) закончившийся летальным исходом [2]. Согласно статистических данных, в США сепсис занимает десятое место как причина наступления смерти при ежегодном увеличении заболеваемости и смертности [3, 4]. В течение года в Соединенных Штатах Америки регистрируется 50–95 случаев тяжелого сепсиса на 100 000 населения при увеличении числа заболевших в сравнении с предыдущим периодом на 9% [5]. Предполагается, что в 2010 году в США будет зарегистрировано 934 000 случаев сепсиса, а в 2020 ожидается 1100 000 пациентов с септическими состояниями [2]. Считается, что в большинстве случаев сепсис обусловлен эндогенной инфекцией: грамотрицательной микрофлорой в 25–30%, грамположительными микроорганизмами в 30–50%, полимикробными ассоциациями в 11–19%, небактериальными инфекционными агентами (грибки, вирусы, паразиты) в 1–4%. Но в 30–50% случаев сепсиса какой-либо инфекционный агент выделить не удается [6–9]. К великому разочарованию специалистов отделений интенсивной терапии, постоянно растущий арсенал антибактериальных препаратов не в состоянии радикально повлиять на исходы септических состояний. При септическом шоке летальность была на уровне 41% в 1909 г., 40% в 1985 г. и 40–60% в конце XX столетия [2, 5, 10], т. е. за последние сто лет не наметилось даже тенденции к улучшению [11–13].

Синдром системной воспалительной реакции (Systemic Inflammatory Response Syndrome — SIRS) и сепсис рассматривались ранее и рассматриваются в настоящее время в качестве «гноино-резорбтивной лихорадки» без или при наличии явного источника инфекции [14–17]. И это находит свое отражение в авторских определениях сепсиса:

— «Сепсис — генерализованная, спонтанно необратимая форма инфекционного процесса, ведущая к срыву механизмов защиты и полной блокаде иммунной системы» [18];

— «Сепсис — это генерализованный (системный) ответ на инфекцию...» [19];

— «Сепсис — инфекционная болезнь в иммунонедостаточном организме» [20];

— «Сепсис — клинический синдром, который запускается и ассоциируется с инфекцией, и характеризуется повреждением органов и тканей, вызванных комплексом биогенных веществ, продуцируемых самим макроорганизмом» [21] и официальных дефинициях:

— «Сепсис — синдром системной воспалительной реакции (SIRS) на фоне инфекции» [22];

— «Сепсис — это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую) [23]. Поэтому основу традиционной профилактики и терапии данных угрожающих жизни состояний составляет антибиотикотерапия, дополняемая назначением патогенетических средств и процедур [12, 24–27].

Эффективность профилактики/терапии SIRS/сепсиса путем подавления инфекции и восстановления протективно-репаративных функций иммунной

системы трудно оценить положительно. Синдром системной воспалительной реакции и сепсис — актуальнейшие медико-биологические проблемы современности, настоятельно требующие для решения поиска новых путей и подходов. И поиск этот осуществляется чрезвычайно интенсивно. Только за период с 2005 по 2008 год в мире зарегистрировано несколько сотен патентов, касающихся вопросов профилактики, диагностики и лечения септических состояний [26]. Однако обилие патентов следует оценивать пока только как показатель пристальности внимания к проблеме и свидетельство отсутствия эффективных решений.

Нами предлагается новое видение патогенеза синдрома системной воспалительной реакции и септических состояний. Основные положения новой концепции патогенеза SIRS/сепсиса заключаются в том, что SIRS — проявления неадекватной реакции иммунной системы на цитолиз (присутствие бактериальных антигенов), а сепсис — клинические проявления стратегии выживания комменсалов аберрантного кишечного микробиоценоза в условиях крайнего физиологического неблагополучия макроорганизма. Изменение представлений о патогенетических механизмах формирования SIRS/сепсиса предполагает новое видение путей и способов профилактики/терапии данных патологических состояний.

Цитолиз — неконтролируемое разрушение клеток и находящихся в них митохондрий. Каждая эукариотическая клетка содержит от нескольких сотен до нескольких тысяч органелл данного типа [28, 29]. Митохондрии — внутриклеточные органеллы, являющиеся потомками древних эндосимбионтных бактерий [30], несущие в себе родовые признаки грамотрицательных прокариот. В частности, митохондриальная ДНК, как и ДНК бактерий, имеет неметилированные последовательно расположенные азотистые основания цитозин и гуанин (CpG-последовательности) [31]. В отличие от этого, в геноме эукариот цитозин CpG-динуклеотидов обычно метилирован [32]. Появление в биосредах организма млекопитающих фрагментов митохондриальной ДНК, имеющих неметилированные CpG-последовательности, распознается рецепторами TLR9 (локализованы в лизосомах [33, 34]) полиморфноядерных нейтрофилов, воспринимается как присутствие (инвазия) бактерий и сопровождается их активированием [35]. Активирование нейтрофилов фрагментами бактериальной (митохондриальной) ДНК проявляется стимуляцией экспрессии провоспалительных медиаторов [36, 37].

Другими структурными компонентами матрикса митохондрий, не встречающимися в физиологических условиях в цитозоле эукариотических клеток и биосредах многоклеточных организмов, которые характерны только для бактерий, являются формил-пептиды. Трансляция (синтез белков) в митохондриях, как и у прокариот, всегда начинается с особой, модифицированной аминокислоты — N-формилметионина. Эукариотическими клетками эта аминокислота при синтезе полипептидных цепей не используется. Поэтому наличие N-формилметионина на конце полипептидной цепи — надежный индикатор присутствия бактерий. N-формилпептиды распознаются цитозольным рецептором FPR1 (formyl peptide receptor 1) клеток иммунной системы (нейтрофилов), что резко стимулирует их активность [38, 39].

Взаимодействие неметилированных CpG-содержащих фрагментов митохондриальной ДНК и формил-пептидов с рецепторами TLR9 и FPR1, соответственно, сопровождается активированием фосфолипазы C (PLC₃), циклазы/гидролазы АДФ-рибозы и, как следствие, возрастанием в цитозоле нейтрофилов содер-

жания таких вторичных мессенджеров как инозитол-1,4,5-трифосфат (Ins3P) и циклическая АДФ-рибоза (cADPR) [40–42]. Такая динамика Ins3P и cADPR обуславливает увеличение уровня ионов кальция в цитозоле фагоцитов [31, 43].

Относительно небольшое количество кальция («запальный» пул), проникшего в цитозоль клетки через плазмомембранные кальциевые каналы, амплифицируется выделением внутриклеточного Ca²⁺ из цистерн эндоплазматического ретикулаума. Кальций из эндоплазматических цистерн может мобилизовываться через локализованные в эндомембранах различные типы Ca²⁺-каналов: рианодиновые рецепторы RyRs (ryanodine receptors), инозитол-1,4,5-трифосфат-чувствительные рецепторы Ins3PRs (inositol 1,4,5-trisphosphate receptors) и NAADP-зависимые рецепторы эндосом и лизосом NAADPRs (nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate receptors) [44–49]. В отличие от Ins3PRs и NAADPRs, стимулируемых специфическими лигандами — инозитол-1,4,5-трифосфатом и фосфатом адениндинуклеотида никотиновой кислоты, соответственно, рианодиновые рецепторы переходят в открытое состояние под влиянием ионов кальция, выполняющих роль сигнальной субстанции [50, 51]. Ионизированный кальций, при положительной динамике уровня данного двухвалентного катиона в цитозоле клеток, активируя RyRs, усиливает «запальный» пул сигнального катиона. В протекании процесса стимуляции полиморфноядерных нейтрофилов значимо, что эффективность инозитол-1,4,5-трифосфата, как лиганда Ins3PRs, также зависит от уровня Ca²⁺ в цитозоле клетки [52, 53]. Под влиянием ионов кальция Ins3PRs сенситизируются к воздействию инозитол-1,4,5-трифосфата [54] и при достижении определенной концентрации Ca²⁺ в цитозоле Ins3PRs могут переходить в открытое состояние даже в условиях фонового содержания Ins3P в клетке [52]. В свою очередь, состояние RyRs контролируется (сенситизируется) циклической АДФ-рибозой [55, 56]. В отличие от RyRs и Ins3PRs, функциональное состояние NAADPRs не зависит от уровня ионизированного кальция в цитозоле [57]. В условиях массивного цитолиза, вероятно, «запальный» пул Ca²⁺ из эндосом/лизосом (после взаимодействия формил-пептидов и неметилированных CpG-содержащих фрагментов митохондриальной ДНК с соответствующими патоген-распознающими рецепторами), посредством стимуляции RyRs и сенситизации Ins3PRs, обеспечивает увеличение уровня ионизированного кальция в цитозоле полиморфноядерных нейтрофилов.

Повышение уровня цитозольного Ca²⁺ сопровождается стимуляцией активности фагоцитов [31, 43]. Активирование полиморфноядерных нейтрофилов при массивном цитолизе опосредуется кальцинейрином — серин/треониновой фосфатазой, приобретающей фосфатазную активность под влиянием Ca²⁺/кальмодулина [58, 59], обеспечивающего экспонирование активного центра каталитического домена энзима [60], и кальций-зависимыми киназами, трансформирующими ядерные факторы транскрипции в их активные формы [61–64]. Активация ядерных факторов транскрипции (AP-1, NF-AT, NF-κB, IRF3) сопровождается стимуляцией экспрессии:

- провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, TNF, IFN γ , IFN β), что проявляется гипертермией, тахипноэ, тахикардией, неврологической симптоматикой и повреждением эндотелия сосудов;
- хемокинов (IL-8, MIP-1/2, MCP-1/2), стимулирующих миграционную активность нейтрофилов и продукцию прооксидантов макрофагами;
- молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin), способствующих увеличению проницаемости эндотелиальной выстилки сосудов;

– факторов коагуляции (TF, PAI-1, Factor VIII), формирующих ДВС-синдром;
 – индуцибельной изоформы NO-синтетазы, что сопровождается гиперпродукцией оксида азота и проявляется дисфункцией сердечно-сосудистой системы.

Кроме того, стимулированные формил-пептидами и фрагментами митохондриальной ДНК, полиморфноядерные нейтрофилы обильно секретируют матриксные металлопротеиназы (ММП-8, ММП-10), субстратами которых являются биополимеры внеклеточного матрикса и ингибиторы секреторных протеиназ [65–67]. Активированные фагоциты в пессимальном количестве генерируют прооксиданты, повреждающие структурные элементы сосудов и тканей [68].

Провоспалительные цитокины, в свою очередь, стимулируют синтез *de novo* фосфолипазы А2 (PLA2) и циклооксигеназы 2 (COX-2) (под влиянием IL-1, TNF α уровень COX-2 мРНК увеличивается в 40 раз) [69, 70]. В условиях повышенного уровня цитозольного кальция фосфолипаза А2 транслоцируется к внутриклеточным мембранам и селективно расщепляет фосфолипиды, в состав которых входит арахидоновая кислота [71, 72]. Арахидоновая кислота, выделяемая фосфолипазой А2 из sn-2 позиции фосфолипидов, цикло- и липоксигеназами быстро трансформируется в эйкозаноиды и свободнорадикальные продукты, способные в условиях воспалительной реакции оказывать выраженное повреждающее действие на клетки и ткани [73, 74]. Кроме того, арахидоновая кислота – ключевой патогенетический фактор разобщения окисления и фосфорилирования в митохондриях, набухания митохондрий и формирования митохондриальной поры транзитной проницаемости с выделением проапоптотических факторов [75, 76].

В формировании проявлений синдрома системной воспалительной реакции значимую роль играет ксантиноксидоредуктаза. Ксантиноксидоредуктаза – цитозольный фермент [77], экспрессия которого резко стимулируется под влиянием гипоксии [78] и провоспалительных медиаторов, цитокинов [79, 80]. В патофизиологических условиях ксантиноксидоредуктаза выделяется из клеток в кровь (преобладает оксидантная форма фермента [81]) и фиксируется на плазматической мембране эндотелиоцитов посредством физико-химического взаимодействия с гликозаминогликанами [82]. Ксантиноксидоредуктаза, локализованная на цитоплазматической мембране эндотелиоцитов, в процессе окисления пуринов продуцирует супероксидный анион-радикал и одновременно может восстанавливать на другом активном сайте нитрит- и нитрат-анионы до оксида азота (NO \cdot) [83], т. е. рециклировать данный вазодилатирующий агент. Продукция прооксидантов (O $_2^{\cdot-}$, H $_2$ O $_2$, NO \cdot , ONOO $^-$) ксантиноксидоредуктазой потенциально очень опасна, поскольку в итоге может приводить к повреждению эндотелиальной выстилки сосудов, неблагоприятным изменениям со стороны свертывающей системы крови и неконтролируемой вазодилатации. Попытки использования ингибитора ксантиноксидоредуктазы аллопуринола (аллопуринол – неметаболизируемый изомер гипоксантина, конкурентно ингибирующий окислительную трансформацию гипоксантина и ксантина на молибдоптерин-содержащем сайте фермента [84, 85]) в качестве терапевтического средства при воспалении в диапазоне суточных доз 5–50 мг/кг не увенчались успехом – аллопуринол не оказывал влияния на течение и исходы вирусной инфекции [86]. Отсутствие терапевтического эффекта в данном случае легко объясняется тем, что при ингибировании (Mo-Co)-содержащего центра фермента аллопуринолом сохраняется NADH-оксидантная и нитрит-, нитрат-редуктазные активности ксантиноксидоредуктазы, реализуемые на FAD-зависимом

домене фермента [87–89]. Поскольку среди фармакологических средств пока нет препаратов, способных ингибировать FAD-зависимую активность ксантиноксидоредуктазы, постольку при фармакоррекции SIRS/сепсиса целесообразно обеспечение десорбции данного прооксидантного фермента с цитоплазматической мембраны эндотелиоцитов. Для минимизирования повреждающих эффектов ксантиноксидоредуктазы в условиях септических состояний следует использовать гепарин, по отношению к которому фермент проявляет высокую степень афинности [90]. Необходимо учитывать, что гепарин обеспечивает не только сольбилизацию ксантиноксидоредуктазы, но и снижает прокоагулянтный потенциал крови. Гепарин также характеризуется способностью блокировать провоспалительные эффекты НВР [91]. Гепарин следует вводить в дозе 10 000 ЕД в первый день после начала терапии SIRS/сепсиса, а в последующие дни – по 5000 ЕД подкожно вокруг пупка под контролем состояния свертывающей системы крови.

Известно, что супероксидный анион-радикал в отношении органических и неорганических соединений, в зависимости от их химической природы, способен выполнять роль как окислителя (E_0 O $_2^{\cdot-}/H_2O_2 = +0,89$ В), так и восстановителя (E_0 O $_2/O_2^{\cdot-} = -0,33$ В) [92]. Восстановительные свойства супероксид-радикала, продуцируемого в пессимальном количестве при системной воспалительной реакции, реализуются, в частности, в восстановительном высвобождении ионов железа из их комплексов с биомacroмолекулами. Например, в составе трансферрина и ферритина железо представлено только в форме ионов Fe $^{3+}$, которые под влиянием супероксидного анион-радикала восстанавливаются до Fe $^{2+}$ и покидают указанные выше белки [93, 94]. В присутствии свободных ионов железа и частично восстановленных форм кислорода формируется своеобразный «реактор» редокс-катаболической продукции прооксидантов и, в частности, чрезвычайно токсичного гидроксильного радикала [95]. Это крайне опасное состояние биологической системы. Удаление свободных ионов железа из биосред организма – вопрос жизни и смерти при SIRS/сепсисе. Попытки использования для связывания ионов железа доступных комплексонов (десферроксамина) при воспалении легких не только не оказали положительного влияния на течение патологического процесса, но, вопреки ожиданиям, увеличили летальность [86]. Объяснение данного парадокса находят в том, что ионы железа, хелатированные десферроксамином, не теряют каталитической активности, т. е. не утрачивают способность претерпевать редокс-превращения и таким образом участвовать в катализировании реакций Фентона и Осипова. Поэтому для удаления ионов железа из биосред организма необходимо использовать такие комплексоны, которые лишают ионы данного металла переменной валентности каталитической активности.

При рассмотрении патогенетических механизмов формирования системной воспалительной реакции при массивном цитолизе в качестве клеток-сенсоров присутствия формил-пептидов и митохондриальных ДНК-фрагментов упоминались только полиморфноядерные нейтрофилы. Однако мощным провоспалительным потенциалом, способным реализоваться в присутствии митохондриальных антигенов, обладают также эпителиальные, эндотелиальные клетки и макрофаги [65, 96].

Таким образом, при воздействии физических, химических и биологических факторов, сопровождающемся массивным цитолизом и появлением во внеклеточных жидкостях митохондриальных формил-пептидов и ДНК-фрагментов,

индуцируется неадекватная (при отсутствии инфекционных агентов) воспалительная реакция иммунной системы на локальном (воспаление в зоне цитолиза) и системном (SIRS) уровнях. Весь бактерицидный потенциал воспалительной реакции (соответственно масштабу цитолиза), призванный обеспечить клиренс инфекционного начала, в силу отсутствия патогенов в биосредах оказывается направленным против самого организма, т. е. приобретает саморазрушительный, патологический характер. Синдром системной воспалительной реакции диагностируется при наличии не менее двух из следующих критериев:

- температура тела $>38,5$ °C или $<35,0$ °C;
- тахикардия: пульс >90 в минуту;
- тахипноэ: частота дыхательных движений >20 в минуту или $\text{PaCO}_2 <32$ мм рт. ст.;
- лейкоцитоз: число лейкоцитов $>12\,000$ или <4000 клеток в микролитре [14].

И основными направлениями профилактики/терапии синдрома системной воспалительной реакции, исходя из контекста изложенного, следует признать:

- блокирование рецепции клетками-мишенями митохондриальных формил-пептидов и ДНК-фрагментов;
- ингибирование эффектов медиаторов воспалительной реакции;
- гомеостатирование уровня цитозольного кальция;
- ингибирование реакций генерирования прооксидантов и неферментативного окисления;
- поддержание баланса про- и антикоагулянтного потенциала свертывающей системы крови.

SIRS отличается склонностью к прогрессивному течению. Из числа всех больных с диагностированным синдромом системной воспалительной реакции, приблизительно, у 28% в последующем развивается сепсис, у 18% — тяжелый сепсис и у 4% — септический шок [97]. Поскольку в качестве основного этиологического фактора септических состояний принято рассматривать инфекцию, постольку и среди общепринятых диагностических критериев сепсиса инфекция стоит на первом месте. Диагностические критерии сепсиса:

- 1) инфекция (конкретные доказательства или подозрение на наличие);
- 2) общие изменения (симптомы):
 - температура «ядра» тела $>38,3$ °C или <36 °C;
 - частота сердечных сокращений >90 в минуту, или >2 SD возрастной нормы;
 - тахипноэ;
 - элементы изменения сознания;
 - значительные отеки или позитивный водный баланс (>20 мл/кг за 24 часа);
 - гипергликемия (уровень глюкозы в крови >120 мг/дл, или 7,7 мМ/л) при отсутствии диабета;
- 3) симптомы воспаления:
 - лейкоцитоз (>12000 в микролитре);
 - лейкопения (<4000 в микролитре);
 - при нормальном уровне лейкоцитов $>10\%$ незрелых форм;
 - С-реактивный белок плазмы >2 SD возрастной нормы;
 - прокальцитонин плазмы крови >2 SD возрастной нормы;
- 4) гемодинамические симптомы:
 - артериальная гипотензия (систолическое АД <90 мм рт. ст., среднее АД <70 мм рт. ст., или снижение систолического АД >2 SD ниже возрастной нормы);
 - $\text{SvO}_2 >70\%$;
 - сердечный индекс $>3,5$ л·мин⁻¹·м⁻²;

5) симптомы органной недостаточности (дисфункции):

- артериальная гипоксемия ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 <300$);
- острая олигоурия (объем мочи $<0,5$ мл·кг⁻¹·ч⁻¹);
- возрастание уровня креатинина $>0,5$ мг/дл;
- изменение показателей состояния свертывающей системы крови (INR $>1,5$ или PPT >60 с);

- илеус (отсутствие шумов кишечной перистальтики);
 - тромбоцитопения (содержание тромбоцитов $<100\,000$ в микролитре);
 - гипербилирубинемия (общий билирубин крови >4 мг/дл или 70 мМ/л);
- 6) симптомы тканевой гипоперфузии:
- гиперлактатемия (>2 мМ/л);
 - увеличение показателя времени заполнения капилляров или «мраморная» окраска кожного покрова [15].

Для понимания предлагаемой концепции патогенеза септических состояний важно изначально исходить из того, что массивный цитолиз и цитолиз-ассоциированный синдром системной воспалительной реакции представляют собой мощнейшие стресс-индуцирующие факторы. Системные эффекты стрессоров различной природы опосредуются стимуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [98–100]. Обнаружение феномена мимикрии всех системных стресс-индуцированных изменений в организме при хроническом введении кортикотропин-релизинг фактора позволило рассматривать данный гормон в качестве основного стресс-ассоциированного эффектора [101, 102].

Кортикотропин-релизинг фактор (CRF) представляет собой полипептид, включающий 41 остаток аминокислот, который вырабатывается в срединную возвышенность гипоталамуса и через портальный кровоток поступает в переднюю долю гипофиза. В питuitарной железе под влиянием CRF стимулируется экспрессия и секреция адренкортикотропного гормона (АКТГ, кортикотропин). АКТГ, в свою очередь, посредством аденилатциклазного механизма стимулирует синтез и поступление в кровь гормонов коры надпочечников — глюкокортикоидов, эстрогенов и андрогенов [103–105]. Физиологические эффекты кортикотропин-релизинг фактора и родственных ему нейропептидов урокортина-1, -2, -3 (UcnI, UcnII, UcnIII) реализуются при их взаимодействии с G-сопряженными рецепторами CRF (CRF-Rs) двух типов: CRF-R1 и CRF-R2 [106–108], локализованными на клеточных элементах ЦНС и периферических тканей [109]. Активация G-сопряженных клеточных CRF-рецепторов может вести к стимуляции множества сигнальных путей (MAPK, PK, ERK1/2), которые по-разному изменяют физиологическое состояние нейронов, эндотелиоцитов, клеток эндокринных органов и иммунной системы [110–113].

Кортикотропин-релизинг фактор, родственные CRF нейропептиды, оба субтипа рецепторов CRF (CRF-R1 и CRF-R2) экспрессируются разнообразными клетками кишечника, включая клеточные элементы слизистой оболочки и вегетативной нервной системы желудочно-кишечного тракта [114]. CRF, урокортины, рецепторы кортикотропин-релизинг фактора имеют самое непосредственное отношение к возникновению стресс-индуцированной патологии ЖКТ [115]. Парентеральное введение CRF, урокортинов стимулирует кишечную моторику [116] и данный эффект не модулируется ганглиоблокаторами, так как действие полипептидов реализуется на уровне периферических нейронов [117]. Кроме того, системное введение кортикотропин-релизинг фактора и урокортинов мимикрирует стресс-индуцированные изменения функционального состо-

яния энтероэндокринных [118], иммунных клеток (включая мастоциты, лимфоциты и макрофаги) [119–124], бокаловидных экзокриноцитов [125, 126] и других эпителиоцитов [127]. В результате изменяется секреторная функция, проницаемость эпителиальной выстилки кишечника и колонизационная резистентность ЖКТ [101, 128–131]. Следует подчеркнуть, что генная экспрессия кортикотропин-релизинг фактора клеточными элементами кишечной стенки резко стимулируется кортикостероидами, а также кортикостероид-независимым путем под влиянием эндотоксина (липополисахарида) грамотрицательных бактерий [132] и энтеротоксина А грамположительных *Clostridium difficile*. Токсин А *C. difficile*, кроме того, самым значимым образом увеличивает экспрессию и рецепторов кортикотропин-релизинг гормона (CRF-R1 и CRF-R2) клетками кишечной стенки [133–135]. К этому требуется добавить, что CRF и родственные нейропептиды, в свою очередь, стимулируют экспрессию TLR4 в макрофагах, увеличивая их чувствительность к липополисахариду [123], и подавляют продукцию противовоспалительного цитокина IL-18 [124].

Предполагается, что эффекты кортикотропин-релизинг фактора в кишечнике в определенной степени опосредуются и усиливаются нейропептидом субстанция Р [136]. Кортикотропин-релизинг фактор и субстанция Р колокализированы в клетках нервной системы кишечника [134]. Также субстанцию Р способны продуцировать макрофаги, эозинофилы, лимфоциты и дендритные клетки [137, 138]. Под влиянием CRF стимулируется экспрессия субстанции Р [134], которая, в свою очередь, рецептор-зависимым путем (посредством рецептора NK-1R) индуцирует вазодилатацию, увеличение проницаемости биологических барьеров и стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов [137–139]. На патофизиологическую значимость субстанции Р при SIRS/сепсисе косвенно указывает и то, что *Entamoeba histolytica* в качестве одного из факторов вирулентности секретирует именно данный пептид [140]. Провоспалительные эффекты субстанции Р усиливаются H₂S и, следовательно, в присутствии сульфат-редуцирующей микрофлоры в кишечнике (при дисбиотических состояниях), дисфункция и альтерация кишечника, индуцируемые при стрессе, могут быть более выраженными [141, 142].

Изложенное позволяет полагать, что при лечении SIRS/сепсиса будут терапевтически эффективны антагонисты рецепторов кортикотропин-релизинг фактора [133, 134, 143] и субстанции Р (NK-1R). Антагонист NK-1R апрепитат с успехом используется в качестве противорвотного средства при химиотерапии злокачественных новообразований [144]. О перспективности использования антагонистов NK-1R в качестве средств профилактики/терапии SIRS/сепсиса косвенно свидетельствует высокая резистентность к действию липополисахарида и полимикробному сепсису животных при нокауте гена PPTA (preprotachykinin-A), экспрессирующего субстанцию Р [145–148].

Обращает на себя внимание резистентно-прогрессирующий характер сепсис-ассоциированных изменений в организме млекопитающих. Такая особенность динамики проявлений септических состояний, вероятно, обусловлена целым спектром взаимосвязанных причин. Среди них следует отметить способность циркулирующих провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6) и липополисахарида грамотрицательных микроорганизмов изменять функциональное состояние нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса, т. е. мимикрировать центральные эффекты стресс-индуцирующих факторов [149–152]. Оказалось, что центральные эффекты провоспалительных цитокинов, не обладающих

способностью преодолевать гистогематический барьер, опосредуются стимуляцией синтеза простагландина E₂ (PGE₂) в периваскулярных клетках (субтип резидентных макрофагов) церебрального микроциркуляторного ложа [153–155]. PGE₂ способен преодолевать гистогематический барьер и активировать адренергические нейроны ростральной части вентролатерального отдела продолговатого мозга (RVLM), проецирующиеся в гипоталамус [152, 156]. Аксональные терминалы активированных простагландином E₂ нейронов RVLM приобретают способность секретировать норадреналин в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, побуждая находящиеся там нейроны экспрессировать кортикотропин-релизинг фактор, т. е. в итоге провоспалительные цитокины и эндотоксин грамотрицательных бактерий стимулируют активность стресс-реализующей системы [157–159]. Кроме того, активация нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса сопровождается увеличением тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы [160, 161] и CRF-зависимым возрастанием активности ферментов синтеза норадреналина (тирозингидроксилазы и дофамин- β -гидроксилазы [162–164]) на фоне угнетения активности энзимов деградации катехоламинов [165, 166].

И хотя кишечник считается основным источником норадреналина при сепсисе [162], в значительном объеме катехоламины секретируются лимфоцитами и фагоцитами [167]. Накапливается все больше данных об ассоциированности полиорганной недостаточности с уровнем катехоламинов в крови. Например, установлено, что именно высокий уровень норадреналина в крови портальных сосудов является основной причиной гепатоцеллюлярной дисфункции при сепсисе [162, 168–170]. О значимости катехоламинов в формировании полиорганной недостаточности при сепсисе свидетельствуют экспериментальные данные: назначение антагонистов α_2 - и β_2 -адренорецепторов существенным образом снижает экспрессию провоспалительных цитокинов, хемокинов, коактиватора рецептора TLR-4 и увеличивает выживаемость биологических экспериментальных моделей [171, 172]. Поэтому поиск фармакологических средств предотвращения гиперкатехоламинемии и селективно изменяющих чувствительность тканеспецифических адренорецепторов считается перспективным направлением изыскания новых подходов в терапии SIRS/сепсиса [167, 171].

Стресс-индуцированные реакции макроорганизма могут сопровождаться стресс-ассоциированными изменениями фенотипа условно-патогенных микроорганизмов кишечного микробиоценоза. Далеко не последнюю роль в трансформации авирулентных микроорганизмов в вирулентных патогенов играет норадреналин. Из общего количества катехоламинов, синтезируемых в организме млекопитающих, до 45–50% продуцируется в мезентеральных органах со скоростью 15,5 нМ/мин [173, 174]. Стресс-ассоциированное возрастание уровня норадреналина в тканях органов брюшной полости, по-видимому, обусловлено стресс-индуцированным увеличением активности тирозингидроксилазы — энзима, лимитирующего скорость синтеза данного нейротрансммиттера [162]. Поэтому в тканях органов брюшной полости уровень норадреналина в условиях стресса может быть достаточно высоким, чтобы обеспечить его транспорт по градиенту концентрации в просвет сосудов и кишечника [175, 176]. Возможность существования такого транспорта в толще кишечной стенки убедительно показана на примере серотонина [177].

В экспериментах *in vitro* наглядно продемонстрировано, что прямой стимулирующей рост условно-патогенной микрофлоры активностью обладает целый ряд

катехоламинов: норадреналин, адреналин, дофамин, дофа, изопреторенол [178, 179] и катехолы растительного происхождения (хлорогеновая, кофеиновая и таниновая кислоты). Модулирующее влияние перечисленных физиологически активных соединений на фенотип кишечной микрофлоры проявляется при концентрациях, эквивалентных уровню данных соединений в крови [180]. Существенно, что катехоламины не только стимулируют рост условно-патогенных бактерий, но и обеспечивают драматическое изменение их фенотипа, побуждая микроорганизмы экспрессировать факторы вирулентности [181]. Следует особо подчеркнуть, что норадреналин не утилизируется микрофлорой в качестве пищевого субстрата, а играет роль сигнальной молекулы [182, 183], модулирующей не только экспрессию факторов вирулентности, но и бактериальных сигнальных молекул (автоиндукторов), стимулирующих рост других микроорганизмов [184, 185].

В шестидесятые годы прошлого столетия академиком П. К. Анохиным была сформулирована концепция опережающего отражения действительности как главной формы адаптивной деятельности мозга [186, 187]. Изначально опережающее отражение действительности рассматривалась как черта сложно организованных живых систем, как основная форма их приспособления к закономерно изменяющимся условиям среды обитания. Но отражение — всеобщее свойство материи, заключающееся в способности объектов претерпевать в ходе взаимодействия изменения, характеризующие отражаемый объект. Поэтому опережающее отражение действительности — основная форма адаптивных реакций всякой живой материи, в том числе и прокариот. Увеличение уровня катехоламинов в просвете кишечника, по нашему мнению, несет условно-патогенной микрофлоре кишечного микробиома сигнал крайнего физиологического неблагополучия макроорганизма, знак его вероятной скорой гибели, т. е. информацию о скором разрушении среды обитания. И это является основной причиной упреждающего изменения фенотипа комменсалов. Включая генетические программы обеспечивающие увеличение биомассы и диссеминацию по биологическим средам макроорганизма (провоцируя/ускоряя гибель последнего), комменсалы увеличивают вероятность своего выживания в изменяющихся условиях (после гибели макроорганизма). Таким образом, сепсис — клинические проявления стратегии выживания условно-патогенных микроорганизмов (кишечной микробиоты) в «обреченном» на гибель макроорганизме, когда захватывая «жизненное пространство» и пищевые ресурсы комменсалы упреждающе экспрессируют весь арсенал факторов вирулентности.

На фоне стресс-индуцированной стимуляции вегетирования грамотрицательной микрофлоры, экспрессии факторов вирулентности условно-патогенными микроорганизмами наблюдается и стресс-ассоциированное подавление продукции и секреции sIgA [188–192], блокирующего бактериально-эпителиальную адгезию и обеспечивающего элиминацию нерезидентных микроорганизмов. Экспрессия sIgA в кишечнике резко снижается сразу же после воздействия стресс-индуцирующего фактора [190] и находится в отрицательной корреляционной связи с уровнем норадреналина в крови [192].

В качестве значимого фактора обеспечения толерантности макроорганизма относительно присутствия в желудочно-кишечном тракте грамотрицательных комменсалов в настоящее время рассматривается кишечная щелочная фосфатаза, экспрессируемая на апикальной части цитоплазматической мембраны зрелых энтероцитов. Обладая способностью дефосфорилировать липополи-

сахарид энтеробактерий, щелочная фосфатаза понижает интралуминальный уровень эндотоксина, т. е. обеспечивает детоксикацию внутрикишечной среды [193–196]. Экспрессия кишечной щелочной фосфатазы подавляется провоспалительными цитокинами, при стрессе (голод, хирургическая травма, ишемия-реперфузия сегментов кишечника и т. п.) [195, 197–200], модулируется гормонами коры надпочечников [201] и стимулируется липополисахаридом грамотрицательных энтеробактерий [202, 203].

В качестве критического регулятора экспрессии кишечной щелочной фосфатазы выступает тиреоидный гормон трийодтиронин (T_3). Позитивное регулирующее влияние трийодтиронина на экспрессию данного фермента опосредуется T_3 -чувствительным атипичным промотором гена щелочной фосфатазы [204]. Учитывая значимость активности кишечной щелочной фосфатазы в детоксикации бактериального липополисахарида во внутрикишечной среде [195, 196] и лидирующую роль LPS в формировании метаболического синдрома [205–208], становится понятной ассоциированность низкого уровня гормонов щитовидной железы в крови при гипотиреозидизме с проявлениями метаболического синдрома [209–213].

Пищевая депривация, гипокалорийная диета с неизбежностью приводят к быстрому, существенному и стойкому снижению уровня трийодтиронина в крови (в том числе и при септических состояниях) [214] и, следовательно, к подавлению экспрессии кишечной щелочной фосфатазы. И это весьма значимо при септических состояниях, поскольку кишечная щелочная фосфатаза посредством дефосфорилирования детоксицирует не только липополисахарид, но также лишает биологической активности флагеллин и CpG-последовательности фрагментов бактериальной ДНК [215].

Более подробного рассмотрения заслуживает роль липополисахарида (LPS) внешней оболочки грамотрицательных бактерий в патогенезе септических состояний:

- подавление экспрессии фермента детоксикации LPS кишечной щелочной фосфатазы в условиях стресса, на фоне пониженного уровня трийодтиронина [195, 197–200, 214], обуславливает значительное возрастание содержания бактериального эндотоксина в просвете кишечной трубки;
- эндотоксин (LPS) грамотрицательных бактерий, преодолев кишечный барьер, способен резко стимулировать генную экспрессию кортикотропин-релизинг фактора клеточными элементами кишечной стенки, что ведет к возрастанию проницаемости слизистого барьера кишечника [130–132, 134];
- активация TLR4-зависимого сигнального пути липополисахаридом в энтероцитах сопровождается ингибированием пролиферативной, миграционной активности эпителиоцитов [216–219] и индукцией сигнального каскада апоптотической гибели данных эпителиальных клеток [220], что в итоге проявляется нарушением барьерной целостности эпителиальной выстилки кишечной стенки, которая начинает напоминать дырявый зонтик;
- нарушение барьерной целостности слизистой оболочки кишечника сопровождается возрастанием уровня LPS в биосредах и эндотоксин-индуцированным увеличением экспрессии TLR4 в клетках, т. е. сенситизацией организма к эндотоксину [221–223];
- LPS (эндотоксин) внешней оболочки грамотрицательных бактерий посредством изменения функционального состояния периваскулярных клеток церебрального микроциркуляторного ложа способен имитировать цен-

тральные эффекты стресс-индуцирующих факторов, обеспечивая перманентную стимуляцию стресс-реализующей системы (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси) [149–159].

Таким образом, липополисахарид, разрушая барьерную целостность эпителиальной выстилки кишечника, делая ее проницаемой не только для бактериальных токсинов, формилпептидов, CpG-содержащих фрагментов ДНК, но и для вирулентных микроорганизмов, представляет собой лидирующий фактор трансформации синдрома системной воспалительной реакции в септическое состояние. Поэтому блокирование LPS-индуцированных сигнальных каскадов (TLR4-зависимой трансдукции сигнала присутствия патоген-ассоциированной биомолекулы) выглядит многообещающе в профилактике/терапии септических состояний и считается одним из основных направлений в стратегии фармакологической коррекции сепсиса [224].

В качестве ингибиторов TLR4 в настоящее время рассматривается целый ряд полусинтетических и синтетических соединений. В частности, известны свойства производного липида А эндотоксина *Rhodobacter capsulatus* препарата E5531 как антагониста TLR4, не обладающего эндотоксин-подобной активностью, но способного блокировать физиологические эффекты липополисахарида *in vitro* [225], *in vivo* [225] и в контролируемом эксперименте у человека [226]. Синтетический антагонист липополисахарида эриторан (eritoran, E5564) также эффективно подавляет LPS-индуцированную продукцию провоспалительных цитокинов [227], клинические проявления эндотоксемии [228] и при проведении клинических испытаний, которые должны закончиться к концу 2010 года, уменьшал летальность в случаях тяжелого сепсиса с 56,3% до 33,3% [229]. Рецепторы TLR4, обильно экспрессируемые кардиомиоцитами [230], при эндотоксемии участвуют в формировании кардиоваскулярных нарушений [231]. Поэтому антагонисты TLR4, помимо прочего, позволяют обеспечивать эффективную профилактику контрактильной дисфункции кардиомиоцитов [232]. Более того, на модели ишемии-реперфузии миокарда эриторан уменьшал размер зоны некролизации сердечной мышцы [233]. Эффективно ингибирует TLR-зависимый сигнальный каскад и антагонист липополисахарида этил-(6R)-[N-(2-хлоро-4-фторфенил)сульфамойл]циклогекс-1-гене-1-карбоксилат (препарат TAK 242) посредством ковалентного связывания с цистеином-747 внутриклеточного домена рецептора [234]. В ходе первой фазы клинических испытаний TAK 242 установлена способность данного препарата эффективно ингибировать эндотоксин-стимулированную продукцию провоспалительных цитокинов у здоровых добровольцев [224].

Липополисахарид способен взаимодействовать не только с плазмомембранными рецепторами TLR4, но и проникая в иммунные клетки (интернализировавшись) [235], по-видимому, изменять функциональное состояние других рецепторов TLR-семейства. Поэтому хлорохин, будучи ингибитором TLR9 защищает мышечные клетки от летальных доз LPS посредством подавления продукции провоспалительных факторов [236]. Физиологическая активность хлорохина при эндотоксемии, вероятно, связана со способностью данного фармакологического средства подавлять экспрессию TLR4 и предотвращать TLR9-опосредованные эффекты [224, 237].

Кетамин, широко используемый в качестве внутривенного анестетика, обладает и заметными противовоспалительными эффектами, связанными с его способностью подавлять генную экспрессию TLR4 и фосфорилирование раз-

личных киназ, вовлеченных в трансдукцию сигнала с TLR4 [238–240]. Поэтому использование кетамина в качестве седативного средства при септических состояниях может оказаться весьма полезным.

В последнее десятилетие внимание экспериментаторов и специалистов клинических профилей привлекают эффекты витамина D₃, связанные с его способностью модулировать функциональное состояние иммунной системы организма человека. В частности, в плане рассматриваемой проблемы уместно указать на способность витамина D₃ защищать биологические модели от эндотоксинового шока [241] и оказывать оптимизирующее влияние на состояние свертывающей системы крови при сепсисе [242]. Относительно терапии септических состояний актуально и то, что витамин D₃ стимулирует экспрессию кателицидина (кателицидин – антибактериальный пептид макрофагов и полиморфноядерных нейтрофилов), обладающего не только бактерицидным действием, но и способностью нейтрализовать LPS [243–245], подавлять экспрессию TLR2 и TLR4 [246, 247]. В условиях витамин D₃-дефицита подавляется продукция антибактериальных пептидов в кишечнике, что сопровождается многократным (50-кратным) увеличением показателя бактериальной обсемененности ткани кишечной стенки [248]. Следует подчеркнуть, что у больных тяжелой формой сепсиса уровень активных форм кателицидина (LL-37) и витамина D₃ в крови всегда существенно ниже физиологической нормы [249]. При решении проблемы профилактики/терапии SIRS/сепсиса важно учитывать и антиоксидантные эффекты витамина D₃. Витамин D₃ стимулирует генную экспрессию глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (ключевой фермент пентозофосфатного пути окисления глюкозы), обеспечивающей редуцирование пиридиновых нуклеотидов [NAD (P)⁺] в цитозоле и, следовательно, быстрое восстановление окисленных форм водо- и жирорастворимых антиоксидантов. То есть витамин D₃, рециклируя антиоксиданты, способствует поддержанию системы неферментативного гашения свободнорадикальных реакций в активном состоянии. Кроме того, 1,25-дигидроксивитамин D₃ существенным образом увеличивает уровень глутатиона в цитозоле клеток [250]. Антиоксидантные свойства витамина D₃ при оксидативном стрессе проявляются цитопротективными [251] и противовоспалительными эффектами [252]. Исходя из изложенного, назначение витамина D₃ в дозе 4000 МЕ (100 мкг), обеспечивающей суточную физиологическую потребность организма [253], представляется вполне оправданным и необходимым при профилактике/лечении SIRS/септических состояний.

Важным следствием стресс-индуцированного угнетения экспрессии эпителиоцитами кишечника щелочной фосфатазы (помимо нарушения абсорбции липидов, увеличения интралуминального уровня липополисахарида, флагеллина, CpG-фрагментов бактериальной ДНК и увеличения проницаемости эпителиальной выстилки кишечника) является резкое снижение уровня неорганического фосфата в кишечном содержимом. Низкий интралуминальный уровень неорганического фосфата побуждает *Pseudomonas aeruginosa* экспрессировать вирулентный фенотип – продуцировать PA-1 лектин и экзотоксин А [254–256]. Галактоза-связывающий лектин PA-1 *P. aeruginosa*, нарушая функциональное состояние плотных межклеточных контактов эпителиальной выстилки кишечника, облегчает парацеллюлярное проникновение во внутреннюю среду макроорганизма липополисахарида, экзотоксина А и подобных других бактериальных токсинов. По сути дела, при септических состояниях наблюдается эволюционно выработанное кооперирование факторов вирулентности различных

микроорганизмов аберрантного кишечного микробиоценоза, направленное на разрушение целостности эпителиального барьера кишечника и макроорганизма как биологической системы. В частности, в дополнение к LPS-, флагеллин-, формилпептид- и CpG-ассоциированным эффектам, экзотоксин A *P. aeruginosa*, подвергая необратимому АДФ-рибозилированию фактор элонгации-2 рибосом (подобно дифтерийному токсину), угнетает белок-синтезирующую функцию эукариотических клеток [257], что в определенной степени обуславливает прогрессивную динамику патологии, рефрактерность септических состояний относительно корригирующей терапии.

Для ограничения локальных и системных эффектов стресс-ассоциированных медиаторов, бактериальных аутоиндукторов, токсинов и метаболитов за 1–2 часа до приема пищи три раза в день целесообразно назначать внутрь энтеросгель в разовой дозе 0,2–0,3 г/кг, т. е. проводить неинвазивную эфферентную терапию методом энтеросорбции. Известно, что энтеросгель (полиметилсилоксана полигидрат) способствует регенерации слизистой оболочки кишечника, купированию проявлений дисбактериоза посредством адсорбирования из кишечника содержимого дисбиоз- и сепсис-индуцирующих субстанций [258–261].

Симбионтные лакто- и бифидобактерии — типичные представители сахаролитической микрофлоры [262], утилизирующие неперевариваемые полимеры углеводов (так называемые пищевые волокна) и продуцирующие короткоцепочечные жирные кислоты. Уровень короткоцепочечных жирных кислот составляет около 100 мМ в кишечнике нежвачных млекопитающих. Они включают: ацетат (60%), пропионат (25%), бутират (15%) и следы валерата (<1%) [263]. Короткоцепочечные жирные кислоты на 5–10% покрывают энерготраты макроорганизма и представляют собой основной энергетический субстрат для энтероцитов [264]. Отсутствие в кишечнике пищевых волокон сопровождается резким снижением уровня короткоцепочечных жирных кислот и численности симбионтной сахаролитической микрофлоры.

Учитывая патогенетическую значимость пищевой депривации в формировании септических состояний, в качестве элемента профилактики/терапии следует рассматривать сам факт энтерального питания. Наиболее подходящим пищевым продуктом для обеспечения профилактики/терапии септических состояний, отличающийся высоким содержанием неперевариваемых полимеров углеводов, можно считать овсяные хлопья. В зернах овса доля пищевой клетчатки составляет до 10–12%, которая, примерно, наполовину состоит из наиболее ценных для человеческого организма β-глюканов. В 1997 году Администрация США по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами (US FDA) признала овсяные отруби первым продуктом, снижающим уровень холестерина в крови (по-видимому, в результате нормализации кишечного микробиоценоза) [265]. А Национальная академия наук США рекомендует суточную дозу овсяной клетчатки на уровне 25–28 г для здоровых молодых женщин и мужчин [266]. Рекомендованная доза пищевых волокон содержится в 200–250 г овсяных хлопьев, из которых для осуществления диетической профилактики/терапии септических состояний следует готовить утреннюю и вечернюю порции овсяной каши равных объемов (200–300 мл). Лучше всего β-глюканы овсяной каши принимать на тощий желудок, что обеспечивает в оптимальном режиме их кишечный пассаж и транспорт через эпителиальный барьер в лимфу. Пероральное поступление β-глюканов в организм также физиологически эффективно, как и их парентеральное введение [267, 268]. Бета-глюканы чрезвычайно

термоустойчивы и поэтому не теряют физиологической активности в процессе кулинарной обработки [269], которая проявляется в их способности:

- модулировать активность иммунной системы [270] дозозависимым образом [271] без эффектов избыточной стимуляции и, следовательно, не имеющая противопоказаний у субъектов с аутоиммунными, аллергическими и грибковыми заболеваниями [272];

- бета-глюканы при профилактическом назначении могут предотвращать развитие септических состояний, а лечебном — уменьшать выраженность проявлений сепсиса [273];

- иммуномодулирующее действие β-глюканов обусловлено их способностью специфически связываться с лектиновым сайтом CR3 (CR3 — Complement Receptor-3) макрофагов, усиливая их бактерицидность, включая защиту от опухлевых клеток [268, 274];

- бета-глюканы улучшают моторную функцию кишечника [275] и проявляют антиоксидантные свойства [276, 277].

При приготовлении овсяной каши целесообразно использование пекарских дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*) в количестве 10–15 г на одну порцию для предупреждения трансформации авирулентного фенотипа *P. aeruginosa* в вирулентный в условиях фосфат-дефицитной среды обитания. Пекарские дрожжи содержат неорганические полифосфаты [278, 279], β-глюканы [280] и обладают значимым профилактически-терапевтическим потенциалом относительно септических состояний [273, 281].

Уровень железа в биосредах организма поддерживается на экстремально низком уровне — 10^{-18} М [282]. Это делает ионы железа практически недоступными для патогенных микроорганизмов [283], для которых данный катион представляет собой фактор роста [284], определяющий экспрессию факторов вирулентности [285]. Особенно опасны нарушения в системе гомеостатирования ионов металлов переменной валентности могут проявиться в условиях септических состояний [286, 287]. Проблему переходных металлов при сепсисе актуализирует то обстоятельство, что катехоламины, секретируемые нейронами автономной симпатической нервной системы кишечника [288], а также клетками иммунной системы (лимфоцитами, фагоцитами) [289–291] обеспечивают выделение ионов железа из трансферрина и лактоферрина посредством прямого взаимодействия с Fe^{3+} в составе биоккомплексов, сопровождающегося восстановлением и лабильзацией данного иона [292]. Взаимодействие катехоламинов с трансферрином и лактоферрином, обогащая биосреды ионами железа, трансформирует бактерио-статическую природу плазмы крови и секретов слизистых барьеров в культуральные среды, стимулирующие вегетирование вирулентной микрофлоры [183, 293, 294]. Уровень ионов железа в биосредах организма в условиях сепсиса — фактор, определяющий исход патологического процесса [295, 296]. К числу бактериальных токсинов, экспрессия которых регулируется уровнем железа в среде обитания, относятся: экзотоксин A *Pseudomonas aeruginosa*, шиго-подобный токсин-1 (SLT-1), аэробактин и α-гемолизин *Escherichia coli* и др. [283]. Доступность ионов железа позволяет бактериальным патогенам преодолевать иммунные защитные механизмы макроорганизма [285]. Например, вирулентность *Pseudomonas aeruginosa* в присутствии ионов железа может увеличиваться на пять порядков [297]. С целью уменьшения биодоступности ионов железа для условно-патогенной микрофлоры кишечника, больным с септическими состояниями целесообразно дважды в сутки внутрь назначать по одному сырому бел-

ку куриных яиц. Белок куриных яиц содержит овотрансферрин (кональбумин), на долю которого приходится до 12–13% от общего количества протеинов [298], отличающийся высокой термолабильностью, обладающий антибактериальным действием [299] и противовирусной активностью [300]. Каждая молекула овотрансферрина способна хелатировать два атома железа [301], не теряя при этом антибактериальной активности [302]. Вероятно, благодаря именно этим свойствам овотрансферрин продемонстрировал хорошую терапевтическую эффективность при лечении острых энтеритов у детей первого года жизни [303].

В качестве стимулятора роста симбионтной микрофлоры кишечника целесообразно пероральное назначение 0,25% раствора новокаина в объеме 5,0 мл три раза в сутки после еды (разовая доза 12,5 мг, суточная — 37,5 мг новокаина). Новокаин (β -диэтиламиноэтиловый эфир парааминобензойной кислоты гидрохлорид) быстро гидролизует в щелочной среде с выделением парааминобензойной кислоты и диэтиламиноэтанола (последний обладает только умеренным сосудорасширяющим действием) [304]. Пара-аминобензойная кислота (витамин B_{10}) является составной частью молекулы фолиевой кислоты и представляет собой «фактор роста» для представителей симбионтной микрофлоры [305]. Естественным стимуляцией роста симбионтов в кишечнике сопровождается подавлением вегетирования нерезидентных микроорганизмов [306]. Кроме того, пара-аминобензойная кислота — эффективный индуктор интерферона [307]; способна оказывать нормализующее воздействие на обмен в соединительной ткани и оптимизировать усвоение организмом человека других витаминов группы В. Новокаин, как предшественник пара-аминобензойной кислоты, также проявляет свойства индуктора интерферона [308].

Исходя из понимания патогенетической значимости рецепции формил-пептидов и неметилированных CpG-фрагментов ДНК митохондриального и бактериального генеза клетками иммунной системы в формировании симптомокомплекса SIRS и септических состояний, в терапии данных состояний представляется чрезвычайно важным обеспечение фармакологического блокирования сигнальных путей, ведущих к неадекватной провоспалительной реакции макроорганизма.

В клинической практике широкое применение находит в качестве безопасного, эффективного и доступного лекарственного средства хлорохин (Chloroquine):

- для профилактики и терапии малярии [309, 310];
- при лечении проказы [311];
- как противовоспалительное средство в терапии ревматоидного артрита [312, 313];
- при лечении амёбных гепатитов [314];
- в терапии злокачественных новообразований как средство сенситизации [315, 316];
- при лечении метаболического синдрома и воспалительных заболеваний бактериальной этиологии [317, 318].

В плане рассматриваемого вопроса значимо, что данный препарат признан эталонным ингибитором TLR9 [319] и способен ингибировать ряд других Toll-подобных рецепторов (TLR3,7,8) [320, 321]. Кроме того, хлорохин уменьшает секрецию провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10, IL-12) клетками иммунной системы, подавляет активацию ядерных факторов транскрипции (NF- κ B, AP-1), экспрессию Toll-подобных рецепторов (TLR9, TLR4) и

ингибирует проапоптотический фермент каспазу-3, что значительно снижает выраженность воспалительной реакции и проявляется цитопротективными эффектами [319, 321]. В формировании проявлений физиологической активности хлорохина значимо и то, что в микромолярном диапазоне концентраций данный лекарственный препарат проявляет свойства ингибитора фосфолипазы A2 и плазмомембранных медленных Ca^{2+} -каналов [322, 323].

Спектр физиологической активности хлорохина, рассматриваемого в качестве средства профилактики/терапии SIRS и септических состояний, весьма удачно дополняется палитрой фармакологических эффектов циклоспорина А (циклического пептида, содержащего 11 аминокислотных остатков), обладающего:

- мощным ингибирующим воздействием на внутриклеточный формил-пептидный рецептор 1 (FPR1) [324, 325];
- выраженным ингибирующим влиянием на рианодиновые рецепторы (RyRs) эндоплазматического ретикулума [326–328];
- способностью супрессировать экспрессию фосфолипазы A2, индуцированную провоспалительными цитокинами [329–331];
- прямым ингибирующим воздействием на активность кальцинейрина [331], что, помимо прочего, предупреждает дефосфорилирование-активирование конститутивных изоформ NOS [332, 333];
- эффектом подавлять экспрессию индуцибельной и конститутивных изоформ NOS [334, 335];
- свойством эталонного ингибитора митохондриальной поры транзитной проницаемости, проявляющимся выраженной цитопротективной активностью [336–338].

Способность циклоспорина А модулировать важнейшие биохимические механизмы гомеостатирования уровня цитозольного кальция, ингибировать эффекты провоспалительных цитокинов, формирование митохондриальной поры транзитной проницаемости и блокировать рецепцию формил-пептидов клетками иммунной системы позволяет рассматривать данный фармакологический препарат в качестве цитопротективного средства при критических состояниях, в том числе при SIRS и сепсисе. В клинических испытаниях эффективности и безопасности ежедневного двукратного в течение трех суток внутривенного введения циклоспорина А в диапазоне доз 1,23–5 мг/кг в день в качестве цитопротектора пациентам с тяжелой черепно-мозговой травмой установлено достоверно благотворное влияние препарата на формирование исходов травмы при отсутствии неблагоприятных эффектов [339].

При комбинированном применении хлорохина и циклоспорина А взаимодополняющая плеiotропность физиологических эффектов препаратов позволяет положительно влиять на основные патогенетические механизмы формирования SIRS/сепсиса. Но ни один из указанных препаратов не обладает собственной антиоксидантной активностью, а значимость оксидативного стресса в патогенезе SIRS/септических состояний такова, что при лечении данной категории больных показана интенсивная антиоксидантная терапия.

Помимо прямого повреждающего действия на биоструктуры, внутриклеточные прооксиданты, формируя сдвиг редокс-потенциала в сторону окислительных значений, выступают в качестве регуляторного стимула, модифицирующего экспрессию генов воспалительной реакции [340]. В условиях оксидативного стресса стимулируется генная экспрессия TNF- α , IL-1 β [341], IL-6 [342], IL-8 [343],

металлопротеиназ (ММР-1, ММР-2, ММР-9) [344–346] посредством редокс-активации ядерного фактора NF- κ B [347]. Подобным же образом прооксиданты стимулируют активность и других факторов транскрипции: AP-1 (activated protein-1), HIF-1 α (hypoxia-inducible transcription factor-1 α – HIF-1 α) [349] и CREB (cAMP-responsive element-binding protein – CREB) [350]. Весьма значима роль пероксинитрита в экспрессии генов ранней воспалительной реакции [351–356]. Поэтому не удивительно, что антиоксиданты обладают выраженным противовоспалительным действием [357–359]. А необходимость интенсивной антиоксидантной терапии при SIRS/сепсисе обусловлен еще и тем, что прооксиданты стимулируют инфлюкс ионов кальция в цитозоль фагоцитов, обеспечивая поддержание полиморфноядерных нейтрофилов в активированном состоянии (состоянии респираторного взрыва) [360]. Кроме того, характерная черта септического шока – гипо-/ареактивность сосудистой стенки к воздействию вазоконстрикторов на фоне тяжелых гемодинамических расстройств. Однако при условии проведения адекватной антиоксидантной терапии ситуацию удается взять под контроль. Например, на фоне введения антиоксидантных ферментов при септическом шоке восстанавливается вазопрессорный эффект норадреналина [361].

Известно, что фармакологическая коррекция проявлений оксидативного стресса эффективна только при комплексном применении водо-, жирорастворимых антиоксидантов, восстанавливающих их тиолов и комплексонов (хелаторов) металлов переменной валентности [362]. Находясь в рамках данной концепции, при профилактике/терапии SIRS/септических состояний целесообразно использовать: аскорбиновую кислоту, α -токоферол, в качестве восстанавливающего их тиола – унитиол и/или тиоктовую кислоту, а для восполнения пула эндогенного глутатиона – аминокислоту-прекурсор N-ацетилцистеин. В проекции биологических мембран от повреждающего действия прооксидантов, в кооперации с α -токоферолом (формируя в липидном бислое мембран динамичные сенсорно-проводящие комплексы, каждый из которых защищает 300–500 молекул фосфолипидов [365]), принимает участие и ретинол (витамин А), усиливающий антиоксидантные эффекты витамина Е [366]. Кроме того, в присутствии витамина А значительно тормозится биоконвертирование арахидоновой кислоты в провоспалительные простагландины [367], что проявляется, в частности, ингибированием индуцированного проникающей радиацией пульмонита [368]. И, следовательно, использование витамина А в программе антиоксидантной профилактики/терапии SIRS/сепсиса – необходимость.

Неотъемлемая часть антиоксидантного комплекса при профилактике/терапии SIRS/сепсиса – эмоксипина сукцинат (мексидол), как соединение-прекурсор фосфорилированных производных 3-оксипиридина, являющихся эффективными комплексонами ионов железа [369]. Мексидол в виде 5% раствора по 2,0 мл следует вводить внутривенно три раза в сутки. Мексидол (эмоксипина сукцинат) достаточно давно известен и с успехом применяется в терапии критических состояний [370]. Данный лекарственный препарат имеет широкий спектр фармакологической активности: является антигипоксическим, стресс-протективным, ноотропным, противосудорожным и анксиолитическим средством, эффективно ингибирующим свободнорадикальное окисление в биосредах. Столь широкий диапазон фармакологической активности мексидола обусловлен способностью препарата стимулировать сукциноксидантное окисление (компенсаторный путь синтеза АТФ) [371], фосфорилироваться в биологических системах и хелатировать ионы железа, исключая тем самым катали-

тическую продукцию прооксидантов с участием данного металла переменной валентности [369]. Не менее существенно и то, что хелатирование свободных ионов железа в биосредах организма делает данный катион недоступным для микроорганизмов, что резко снижает их способность вегетировать и экспрессировать факторы вирулентности [372]. Для купирования проявлений септических состояний значима и способность фосфорилированных производных эмоксипина ингибировать активность сериновых и металлозависимых протеиназ [373]. Экзотоксин А *Pseudomonas aeruginosa* выделяется из бактерий и попадает в эукариотические клетки в виде физиологически неактивной белковой молекулы [374, 375], где претерпевает протеолитическую трансформацию под влиянием конвертазы фурин (сериновая эндопротеиназа) с выделением каталитически активного С-концевого фрагмента массой 37 кДа [376, 377]. Данный фрагмент экзотоксина А *Pseudomonas aeruginosa*, носитель токсических свойств, обладает моно (АДФ-рибозил)-трансферазной активностью и способен АДФ-рибозилировать фактор элонгации-2 рибосом, тем самым блокируя синтез белков в эукариотических клетках [378]. Ингибирование сериновой эндопротеиназы фурин фосфорилированными производными эмоксипина, естественно, будет предотвращать ингибирование синтеза белков в клетках. А поскольку (АДФ-рибозил)-трансферазная активность различных энзимов ингибируется никотиномидом (это в определенной степени относится и к активной форме экзотоксина А *P. aeruginosa*) [379], постольку при септических состояниях следует назначать витамин В₃ (никотинамид) по 25–50 мг внутрь после еды два раза в сутки. Конкурентным акцептором АДФ-рибозы, способным уменьшить ингибирующее воздействие активной формы экзотоксина А на рибосомальный синтез белков, выступает аминокислота L-аргинин. L-аргинин относится к условно незаменимым аминокислотам, суточная потребность в которой составляет 5,4 г [380]. Однако данная аминокислота становится незаменимой в критических состояниях [381]. Исходя из этого, при профилактике/терапии SIRS/сепсиса следует назначать L-аргинин внутрь в физиологической суточной дозе 5–6 г за 30–40 мин до еды (3–4 капсулы по 500 мг на прием 3 раза в день).

Патогенетически значима в формировании клинических проявлений септических состояний и стресс-ассоциированная супрессия перистальтической активности кишечника [382], способствующая задержке, ускоренному размножению, транслокации патогенных микроорганизмов и накоплению, абсорбции бактериальных токсинов [383]. Этиопатогенетические механизмы сепсис-ассоциированного подавления моторной функции кишечника во многом еще не выяснены [384]. Вместе с тем известно, что бактериальный липополисахарид супрессирует перистальтику кишечника, инициируя экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β , TNF α) фагоцитами [385, 386]. В свою очередь, провоспалительные медиаторы стимулируют экспрессию индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и избыточную продукцию оксида азота (NO) макрофагами мышечного слоя кишечника, ослабляющего контрактильную активность циркулярных мышц желудочно-кишечного тракта [387, 388]. В формировании моторной гипofункции кишечника значима роль и оксидативного стресса [389]. Отчасти поэтому N-ацетилцистеин, как стехиометрическая ловушка прооксидантов и аминокислота-прекурсор глутатиона, оказался эффективным средством терапии септических состояний в эксперименте [390]. Для поддержания кишечного транзита целесообразно ежедневно утром и вечером назначать подкожно 0,2–0,5 мл 0, 05% раствора прозерина и витамина В₅ (пантотеновая кислота) перорально в форме

таблеток по 0,05 г, потенцирующего действие прокинетики и обладающего собственным физиологическим прокинетиическим эффектом [391]. Важно заметить, что возрастание тонуса блуждающего нерва сопровождается увеличением уровня ацетилхолина в интерстиции кишечной трубки. А под влиянием данного нейротрансмиттера стимулируется секреция антибактериальных пептидов клетками Панета в либеркюновых криптах [392, 393], что увеличивает защищенность от патогенов самого уязвимого фрагмента эпителиальной выстилки кишечника. Кроме того, ацетилхолин, взаимодействуя с $\alpha 7$, Н-холинорецепторами макрофагов, снижает интенсивность секреции фагоцитирующими клетками белка HMGB1 и тем самым, в определенной степени, также ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов [394].

HMGB-1 (high mobility group box-1 protein) ранее рассматривался только как фактор транскрипции [395]. Но спектр физиологической активности HMGB-1 оказался гораздо шире и включает в себя способность инициировать вторую фазу воспалительной реакции при сепсисе посредством стимуляции продукции провоспалительных цитокинов [396–398]. Оценивая вклад HMGB-1 в генез симптомокомплекса проявлений и формирование исходов септических состояний, следует учитывать:

- клетки иммунной системы под влиянием внешних стимулов способны секретировать HMGB-1 во внеклеточную среду, где данный полипептид проявляет свойства провоспалительного цитокина [399–402];

- HMGB-1 может выделяться во внеклеточную среду пассивно при разрушении (при некрозе) клеток различных тканей [403–405], либо активно секретироваться макрофагами и нейтрофилами [406–410];

- появление в экстрацеллюлярном пространстве HMGB-1 воспринимается иммунной системой как сигнал повреждения тканей, т. е. HMGB-1 играет роль «маркера некроза» [399, 401];

- помимо макрофагов, HMGB-1 может обильно секретироваться энтероцитами под влиянием провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ), агонистов TLR-2 и TLR-5 (флагеллин) [411];

- митохондриальные антигены (CpG DNA, N-формил пептиды) в присутствии других антигенов (липополисахарида, митохондриального фактора транскрипции A-TFAM) проявляют свойства мощных индукторов секреции HMGB-1 моноцитами [412, 413];

- прооксиданты (пероксид водорода) усиливают секрецию HMGB-1 макрофагами и моноцитами [414];

- при тяжелых травматических повреждениях и инфекциях внеклеточный HMGB-1 стимулирует эндотелиоциты экспрессировать молекулы адгезии и активатор плазминогена тканевого типа [415, 416], что ведет к нарушению барьерной функции эндотелиальной выстилки сосудов, экстравазации жидкой части крови, бактериальной транслокации и тканевой гипоперфузии [415–417];

- HMGB-1, продуцируемый эпителиальными клетками, обладает мощным антибактериальным эффектом [418];

- в отличие от цитокинов «раннего» провоспалительного ответа, HMGB-1 секретировается макрофагами спустя два десятка часов после их стимуляции [408–410];

- *M. tuberculosis* в качестве фактора вирулентности секретировает во внешнюю среду TLR-лиганд (HSP65), обладающий выраженным индуцирующим эффектом относительно секреции HMGB-1 макрофагами и моноцитами [419];

- HMGB-1 как один из ключевых медиаторов LPS-индуцированного шока и полиорганной недостаточности является прогностическим биомаркером при септической полиорганной недостаточности [420];

- ингибиторы секреции HMGB-1 (ацетилхолин, никотин), ингибиторы HMGB-1 (этилпитуват, глутамин) способны эффективно купировать проявления септических состояний [421, 422].

Важный патогенетический механизм формирования синдрома комплекса септических состояний — активация фактора ингибирования миграции макрофагов MIF (macrophage migration inhibitory factor) под влиянием эндо- и экзотоксинов грамотрицательных и грамположительных бактерий, а также некоторых провоспалительных медиаторов (TNF- α , IFN- γ , C5a), проявляющийся подавлением экспрессии противовоспалительных цитокинов [423, 424]. MIF — протеин, продуцируемый клетками иммунной системы и легочной ткани [425, 426], стимулирующий экспрессию провоспалительных цитокинов и Toll-подобных рецепторов (TLR-4) фагоцитами [427]. Кроме того, провоспалительные эффекты MIF в значительной степени обусловлены блокированием индуцируемого респираторным взрывом (зависимого от белка p-53) апоптоза фагоцитирующих клеток (нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов). То есть MIF обеспечивает поддержание жизнеспособности и функциональной гиперактивности (продукция прооксидантов и медиаторов воспаления) стимулированных макрофагов [428]. Накоплен значительный объем данных о способности MIF модулировать физиологические эффекты множества медиаторов (влияя на трансдукцию сигналов), что при сепсисе, в частности, результируется в гемодинамических расстройствах [429] и, вероятно, в инсулинорезистентности [430]. Утрата анаболической активности инсулина при сепсисе ассоциирована с эндотоксемией и развивается спустя 7 часов после предъявления провоспалительного стимула [431].

На фоне эндотоксемии MIF наиболее обильно (что определяет уровень данного цитокина в крови) секретировается клетками переднего отдела гипофиза [432]. И как установлено на клеточной культуре трофобластов, экспрессия MIF высокозначимо проявляется через 8 часов после предъявления специфического стимула [433]. Таким образом, увеличение уровня MIF в биосредах и возникновение инсулинорезистентности при эндотоксемии по времени могут совпадать. Вместе с тем патобиохимические механизмы инсулинорезистентности при септических состояниях, как и эндогенные лиганды энзиматической активности (таутомеразной и тиол-оксидоредуктазной) MIF до настоящего времени не установлены [434, 435]. В связи с этим, можно предположить, что ферментативная активность MIF (изомеразная и тиол-оксидоредуктазная) может проявляться в модулировании структурной организации некоторых рецепторных молекул. Например, известно наличие дисульфид-изомеразного домена в составе инсулинового рецептора, который, по нашему мнению, претерпевает перестройку дисульфидных связей в процессе рецепции сигнальной молекулы [436]. Естественно, изменение состояния тиол-дисульфидных структур рецептора инсулина под влиянием MIF будет сопровождаться изменением функционального состояния рецепторной молекулы. Помимо данного пути, существует и бета-адренергический механизм формирования инсулинорезистентности [437]. Не исключено, что изменение чувствительности бета-адренорецепторов при сепсисе, сопровождающееся нарушением транспорта глюкозы в клетку, может быть ассоциировано с энзиматической активностью MIF. Вероятно, способность MIF оказывать влияние на множество сигнальных путей связана именно с тау-

томеразной активностью цитокина, поскольку модулирование его изомеразной активности сопровождается утратой биологической активности [438].

Учитывая роль фактора ингибирования миграции макрофагов (MIF) в патогенезе септических состояний, естественно, что подавление экспрессии, ингибирование энзиматической активности, нейтрализация и элиминация из биосред, блокирование рецептор-опосредованных эффектов данного провоспалительного цитокина рассматривались и рассматриваются как перспективные направления терапии сепсиса [439–441]. Ингибирование активности MIF посредством использования антител [424], низкомолекулярных ингибиторов [442] и соединений, блокирующих таутомеразную активность цитокина [443] сопровождается значимым увеличением устойчивости организма к сепсис-индуцирующим воздействиям и снижением смертности в эксперименте. Также известно, что производные гидроксамовых кислот, обладающие оксимной группировкой (-NOH) эффективно ингибируют MIF [444] и способны, в определенной степени, восстанавливать функциональную активность белков, подвергшихся АДФ-рибозилированию. Поэтому, с целью ингибирования MIF и реактивации фактора элонгации-2 рибосом, при лечении септических состояний может оказаться полезным назначение реактиватора ацетилхолинэстеразы дипироксима по 1,0 мл 15% раствора внутримышечно два раза в сутки. Реактиватор ацетилхолинэстеразы дипироксим не способен отменить фармакологические эффекты прозерина (назначаемого в качестве прокинетики), поскольку прозерин не относится к классу фосфорорганических соединений и ковалентно не взаимодействует с ацетилхолинэстеразой.

Отсутствие значимых успехов в профилактике/терапии SIRS/сепсиса в течение последнего столетия послужило побудительным мотивом для того, чтоб попытаться по-новому охватить взглядом патобиохимию данных состояний. Используя последние достижения фундаментальных исследований в области медико-биологических дисциплин и опыт клиницистов, предложена новая модель патогенеза SIRS/сепсиса. Помня об утверждении: «Все модели неверны, но некоторые полезны» (авторство приписывается George E. P. Vox), мы искренне надеемся, что предлагаемая модель патогенеза SIRS/сепсиса относится к категории «некоторых».

ЛИТЕРАТУРА

1. Arias E., Smith B. L. Deaths: preliminary data for 2001 // Natl. Vital. Stat. Rep. — 2003. — Vol. 51 (5). — P. 1–44.
2. Angus D. C., Linde-Zwirbel W. T., Lidicker J. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated cost of care // Crit. Care. Med. — 2001. — Vol. 29 (7). — P. 1303–1310.
3. Annane D., Bellissant E., Cavaillon J.-M. Septic shock // Lancet. — 2005. — Vol. 365 (9453). — P. 63–78.
4. Bengmark S. Bioecological control of acute and chronic disease: the role of pro-, and synbiotics // Kuwait Med. J. — 2007. — Vol. 39 (3). — P. 216–226.
5. Martin G. S., Mannino D. M., Eaton S., Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348 (16). — P. 1546–1554.
6. Annane D., Aegerter P., Jars-Guincestre M. C., Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 168 (2). — P. 165–172.

7. Alberti C., Burn-Buisson C., Buchardi H. et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentric cohort study // Intens. Care Med. — 2002. — Vol. 28 (2). — P. 108–121.
8. Saha R., Das S., Chatterjee R., Kaur I. The pathophysiology of septic shock // Int. J. Pharm. Bio. Sci. — 2010. — Vol. 1 (2). — P. 1–10.
9. Vincent J. L., Sakr Y., Sprung C. L. et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study // Crit. Care. Med. — 2006. — Vol. 34 (2). — P. 344–353.
10. Stanford J. P. Epidemiology and overview of the problem // Root R. K., Sande M. A. (Eds.) Septic shock. — N. Y.: Churchill Livingstone, 1985. — P. 1–11.
11. Yegenaga I., Tuglular S., Ari E. et al. Evaluation of sepsis/systemic inflammatory response syndrome, acute kidney injury, and RIFLE criteria in two tertiary hospital intensive care units in Turkey // Nephron. Clin. Pract. — 2010. — Vol. 115 (4). — P. C276–C282.
12. Claessens Y. E., Dhainaut J. F. Diagnosis and treatment of severe sepsis // Crit. Care. — 2007. — Vol. 11 (Suppl.5). — P. S2.
13. Dellinger R. P., Levy M. M., Carlet J. M. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock // Crit. Care. Med. — 2008. — Vol. 36 (1). — P. 296–327.
14. American college of chest physicians/society of critical care medicine consensus conference: definition for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis // Crit. Care Med. — 1992. — Vol. 20 (6). — P. 864–874.
15. Levy M. M., Fink M. P., Marshall J. C. et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS: International sepsis definition conference // Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 31 (4). — P. 1250–1256.
16. Sprung C. L., Sakr Y., Vincent J.-L. et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the sepsis occurrence in acutely ill patients (SOAP) study // Intens. Care Med. — 2006. — Vol. 32 (3). — P. 421–427.
17. Comstedt P., Storgaard M., Lassen A. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in acutely hospitalized medical patients: a cohort study // Scand. J. Trauma Resuscital. Emerg. Med. — 2009. — Vol. 17 (1). — P. 67.
18. Бочоришвили В. Г. Сепсиология с основами инфекционной патологии. — Тбилиси: Мецниереба, 1988. — Т. 1. — 806 с.
19. Сергеев М. М., Зинкин А. Н. Роль инфекции и системного воспалительного ответа в патогенезе гнойно-септических осложнений риносинуситов у детей // Рос. оториноларингол. — 2004. — № 6 (13). — С. 183–188.
20. Ребенок Ж. А. Сепсис — инфекционная болезнь в иммунонедостаточном организме. <http://medsociety.com/sepsis-infektsionnaya-bolezn...>
21. Knaus W. A., Sun X., Nystrom P.-O., Wagner D. P. Evaluation of definition for sepsis // Chest. — 1992. — Vol. 101 (6). — P. 1656–1662.
22. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians // Society of Critical Care Medicine. Chest. — 1992. — Vol. 101 (6). — P. 1644–1655.
23. Сепсис в начале XXI века: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Методические рекомендации РАСХИ. — М., 2004. — 128 с.
24. Kumar A., Roberts D., Wood K. E. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock // Crit. Care Med. — 2006. — Vol. 34 (6). — P. 1589–1596.
25. Azevedo L. C., Park M., Schettino G. P. Novel potential therapies for septic shock // Shock. — 2008. — Vol. 30 (Suppl. 1). — P. 60–66.
26. Okazaki Y., Matsukawa A. Pathophysiology of sepsis and recent patents on the diagnosis, treatment and prophylaxis for sepsis. Recent Patents Inflamm // Allergy Drug Disc. — 2009. — Vol. 3 (1). — P. 26–32.

27. Kofoed K., Zalounina A., Andersen O. et al. Performance of the TREAT decision support system in an environment with a low prevalence of resistant pathogens // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2009. — Vol. 63 (2). — P. 400–404.
28. Poyton R. O., McEven J. E. Crosstalk between nuclear and mitochondrial genomes // *Ann. Rev. Biochem.* — 1996. — Vol. 65. — P. 563–607.
29. Dobson G. P., Himmelreich U. Heart design: free ADP scales with absolute mitochondrial and myofibrillar volumes from mouse to human // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2002. — Vol. 1553 (3). — P. 261–267.
30. Маргелус Л. Роль симбиоза в эволюции клетки. — М.: Мир, 1983. — 352 с.
31. Zhang Q., Raoof M., Chen Y. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury // *Nature.* — 2010. — Vol. 464 (7285). — P. 104–107.
32. Jabbari K., Bernardi G. Cytosine methylation and CpG, TpG (CpA) and TpA frequencies // *Gene.* — 2004. — Vol. 333. — P. 143–149.
33. Chockaligam A., Lopez J. L., Brooks J. C., Leifer C. A. Toll-like receptor 9 constitutively traffics from the ER to the lysosome prior to stimulation with CpG DNA // *FASEB J.* — 2008. — Vol. 22. — P. 672–678.
34. Chockaligam A., Brooks J. C., Cameron J. L. et al. TLR9 traffics through the Golgi complex to localize to endolysosomes and respond to CpG DNA // *Immunol. Cell. Biol.* — 2009. — Vol. 87 (3). — P. 209–217.
35. Akira S., Takeda K. Toll-like receptor signaling // *Nat. Rev. Immunol.* — 2004. — Vol. 4 (7). — P. 499–511.
36. Knueferman P., Baumgarten G., Koch A. et al. CpG oligonucleotide activates Toll-like receptor 9 and causes lung inflammation *in vivo* // *Respir. Res.* — 2007. — Vol. 8 (1). — P. 72.
37. Plitas G., Burt B. M., Nguyen H. M. et al. Toll-like receptor 9 inhibition reduces mortality in polymicrobial sepsis // *J. Exp. Med.* — 2008. — Vol. 205 (6). — P. 1277–1283.
38. Le Y., Murphy P. M., Wang J. M. Formyl-peptide receptor revisited // *Trends Immunol.* — 2002. — Vol. 23 (11). — P. 541–548.
39. Le Y., Wang J. M., Lin X. et al. Biologically active peptides interacting with the G protein-coupled formylpeptide receptor // *Protein Pept. Lett.* — 2007. — Vol. 14 (9). — P. 846–853.
40. Partida-Sanchez S., Cockayne D. A., Monard S. et al. Cyclic ADP-ribose production by CD38 regulates intracellular calcium release, extracellular calcium influx and chemotaxis in neutrophils and is regulated for bacterial clearance *in vivo* // *Nat. Med.* — 2001. — Vol. 7. — P. 1209–1216.
41. Panaro M. A., Acquafredda A., Sisto M. et al. Biological role of the N-formyl peptide receptors // *Immunopharm. Immunotoxicol.* — 2006. — Vol. 28 (1). — P. 103–127.
42. Zhu P., Liu X., Trempl L. S. et al. Mechanism and regulatory function of CpG signaling via scavenger receptor-B1 in primary B cells // *J. Biol. Chem.* — 2009. — Vol. 284 (34). — P. 22878–22887.
43. Crabtree G. R. Generic signals and specific outcomes: signaling through Ca²⁺, calcineurin, and NF-AT // *Cell.* — 1999. — Vol. 96 (5). — P. 611–614.
44. Zalk R., Lehnart S. E., Marks A. R. Modulation of the ryanodine receptor and intracellular calcium // *Ann. Rev. Biochem.* — 2007. — Vol. 76. — P. 367–385.
45. Gyorko S., Terentyev D. Modulation of ryanodine receptor by luminal calcium and accessory proteins in health and cardiac disease // *Cardiovasc. Res.* — 2008. — Vol. 77 (2). — P. 245–255.
46. Wehrens X. H., Marks A. R. Novel therapeutic approaches for heart failure by normalizing calcium cycling // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2004. — Vol. 3 (7). — P. 565–573.
47. Choe C.-un, Ehrlich B. E. The inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptors (IP₃R) and its regulators: sometimes good and sometimes bad teamwork // *Sci. STKE.* — 2006. — Vol. 363. — P. e15.
48. Bezprozvanny I. The inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptors // *Cell Calcium.* — 2005. — Vol. 38 (3–4). — P. 261–309.
49. Brailoiu E., Churamani D., Cai X. et al. Essential requirement for two-pore channel 1 in NAADP-mediated calcium signaling // *J. Cell. Biol.* — 2009. — Vol. 186 (2). — P. 201–209.

50. Messutat S., Heine M., Wicker D. Calcium-induced calcium release in neurosecretory insect neurons: fast and slow responses // *Cell Calcium.* — 2001. — Vol. 30 (3). — P. 199–211.
51. Roderick J. L., Berridge M. J., Bootman M. D. Calcium-induced calcium release // *Curr. Biol.* — 2003. — Vol. 13 (11). — P. R425.
52. Verkhratsky A. Physiology and pathophysiology of the calcium store in the endoplasmic reticulum of neurons // *Physiol. Rev.* — 2005. — Vol. 85 (1). — P. 201–279.
53. Foskett J. K., White C., Cheung K.-H., Mak D.-O. D. Inositol trisphosphate receptor Ca²⁺ release channel // *Physiol. Rev.* — 2007. — Vol. 87 (2). — P. 593–658.
54. Yamamoto K., Nakano M., Hashimoto K. et al. Emergence of a functional coupling between inositol-1,4,5-trisphosphate receptors and calcium channels in developing neocortical pyramidal neurons // *Neurosci.* — 2002. — Vol. 109 (4). — P. 677–685.
55. Higashida H., Hashii M., Yokoyama S. et al. Cyclic ADP-ribose a potential second messenger for neuronal Ca²⁺ signaling // *J. Neurochem.* — 2001. — Vol. 76 (2). — P. 321–331.
56. Pollock J., Crawford J. H., Wootton J. F. et al. A comparison between the distinct inward currents activated in rat cultured DRG neurons by intracellular flash photolysis of two forms of caged cGMP // *Neurosci. Lett.* — 2003. — Vol. 338 (2). — P. 143–146.
57. Zhu M. X., Ma J., Parrington J. et al. Calcium signaling via two-pore channels: local or global, that is the question // *Am. J. Cell Physiol.* — 2010. — Vol. 298 (3). — P. C430–C441.
58. Aramburu J., Rao A., Klee C. Calcineurin: from structure to function // *Curr. Top. Cell. Regul.* — 2000. — Vol. 36. — P. 273–295.
59. Rusnak F., Martz P. Calcineurin: form and function // *Physiol. Rev.* — 2000. — Vol. 80. — P. 1483–1521.
60. Kissinger C. R., Parge H. E., Knighton D. R. et al. Crystal structures of human calcineurin and the human FKBP12-FK506-calcineurin complex // *Nature.* — 1995. — Vol. 378 (6557). — P. 641–644.
61. Karin M. The regulation of AP-1 activity by mitogen-activated protein kinases // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* — 1996. — Vol. 351 (1336). — P. 127–134.
62. Karin M., Liu Z., Zandi E. AP-1 function and regulation // *Curr. Opin. Cell. Biol.* — 1997. — Vol. 9 (2). — P. 240–246.
63. Macian F., Lopez-Rodriguez C., Rao A. Partners in transcription: NFAT and AP-1 // *Oncogene.* — 2001. — Vol. 20 (19). — P. 2476–2489.
64. Yoneyama M., Suhara W., Fujita T. Control of IRF-3 activation by phosphorylation // *J. Interferon Cytokine Res.* — 2002. — Vol. 22 (1). — P. 73–76.
65. Vanlaere I., Libert C. Matrix metalloproteinases as drug targets in infections caused by gram-negative bacteria and in septic shock // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2009. — Vol. 22 (2). — P. 224–239.
66. Nagase H., Woessner J. F. Matrix metalloproteinases // *J. Biol. Chem.* — 1999. — Vol. 274 (31). — P. 21491–21494.
67. Somerville R. P. T., Oblander S. A., Apte S. S. Matrix metalloproteinases: old dog with new tricks // *Genome Biol.* — 2003. — Vol. 4 (6). — P. 216.
68. Chuai S., Hu T., Liu J., Shen X. Regulation of the arachidonic acid-stimulated respiratory burst in neutrophils by intracellular and extracellular calcium // *Chin. Sci. Bull.* — 2001. — Vol. 46 (4). — P. 314–317.
69. Walker G., Kunz D., Pignat W. et al. Suppression by cyclosporine A of interleukin 1 beta-induced expression of group II phospholipase A2 in rat mesangial cells // *Br. J. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 121 (4). — P. 787–793.
70. Huang Z.-F., Massey J. B., Via D. P. Differential regulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) mRNA stability by interleukin-1 B (IL-1B) and tumor necrosis factor-A (TNF-A) in human *in vitro* differentiated macrophages — an essential regulator of NO-mediated apoptosis // *Biochem. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 59 (2). — P. 187–194.
71. Schievella A. R., Regier M. K., Smith W. L., Lin L. L. Calcium-mediated translocation of cytosolic phospholipase A2 to the nuclear envelope and endoplasmic reticulum // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270 (51). — P. 30749–30754.

72. Cummings B. S., McHowat J., Schnellman R. G. Phospholipase A (2)s in cell injury and death // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2000. — Vol. 294 (3). — P. 793–799.
73. Pompeia C., Freitas J. J. S., Kim J. S. et al. Arachidonic acid cytotoxicity in leukocytes: implications of oxidative stress and eicosanoid synthesis // *Biol. Cell.* — 2002. — Vol. 94 (45). — P. 251–256.
74. Lee S. M., Cheung C. Y., Nicholls J. M. et al. Hyperinduction of cyclooxygenase-2-mediated proinflammatory cascade: a mechanism for the pathogenesis of avian influenza H5N1 infection // *J. Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 198 (4). — P. 525–535.
75. Gabryel B., Chalimoniuk M., Stolecka A. et al. Inhibition of arachidonic acid release by cytosolic phospholipase A2 is involved in the antiapoptotic effect of FK 506 and cyclosporine A on astrocytes exposed to simulated ischemia *in vitro* // *J. Pharmacol. Sci.* — 2006. — Vol. 102 (1). — P. 77–87.
76. Scorrano L., Penzo D., Pertoni V. et al. Arachidonic acid causes cell death through the mitochondrial permeability transition. Implication for tumor necrosis factor- α apoptotic signaling // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276 (15). — P. 12035–12040.
77. Frederiks W. M., Vreeling-Sindelarova H. Ultrastructural localization of xanthine oxidoreductase activity in isolated rat liver cells // *Acta Histochem.* — 2002. — Vol. 104 (1). — P. 29–37.
78. Linder N., Martelin E., Lapatto R., Raivio K. O. Posttranslation inactivation of human xanthine oxidoreductase by oxygen under standard cell culture conditions // *Am. J. Physiol. — Cell. Physiol.* — 2003. — Vol. 285 (1). — P. C48–C55.
79. Brandes R. P., Koddenbery G., Gwinner W. et al. Role of increased production of superoxide anions by NAD (P)H oxidase and xanthine oxidase in prolonged endotoxemia // *Hypertension.* — 1999. — Vol. 33 (5). — P. 1243–1249.
80. Page S., Powell D., Benbouberta M. et al. Xanthine oxidoreductase in human mammary epithelial cells: activation in response to inflammatory cytokines // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1998. — Vol. 1381 (2). — P. 191–202.
81. Spiekerman S., Landmesser U., Dikalov S. et al. Electron spin resonance characterization of vascular xanthine and NAD (P)H oxidase activity in patients with coronary artery disease: relation to endothelium-dependent vasodilation // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107 (10). — P. 1383–1389.
82. Rouquette M., Page S., Bryant R. et al. Xanthine oxidoreductase is asymmetrically localized on the outer surface of human endothelial and epithelial cells in culture // *FEBS Lett.* — 1988. — Vol. 426 (3). — P. 397–401.
83. Jansson E. A., Huang L., Malkey R. et al. A mammalian functional nitrate reductase that regulates nitrite and nitric oxide homeostasis // *Nat. Chem. Biol.* — 2008. — Vol. 4 (7). — P. 411–417.
84. Pacher P., Nivorozhkin A., Szabo C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half century after discovery of allopurinol // *Pharmacol. Rev.* — 2006. — Vol. 58 (1). — P. 87–114.
85. George J., Struthers A. D. Role of urate, xanthine oxidase and the effects of allopurinol in vascular oxidative stress // *Vascular Health Risk Management.* — 2009. — Vol. 5 (1). — P. 256–272.
86. Dolganova A., Sharonov B. P. Application of various antioxidants in the treatment of influenza // *Brazilian J. Med. Biol. Res.* — 1997. — Vol. 30 (11). — P. 1333–1336.
87. Harris C. M., Massey V. The reaction of reduced xanthine dehydrogenase with molecular oxygen — reaction kinetics and measurement of superoxide radical // *J. Biol. Chem.* — 1997. — Vol. 272 (13). — P. 8370–8379.
88. Boueiz A., Damarla M., Hassoun P. M. Xanthine oxidoreductase in respiratory and cardiovascular disorders // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* — 2008. — Vol. 294 (5). — P. L830–L840.
89. Doel J. J., Godber B. L. J., Eisenthal R., Harrison R. Reduction of organic nitrates catalyzed by xanthine oxidoreductase under anaerobic conditions // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2001. — Vol. 1527 (1–2). — P. 81–87.

90. Adochi T., Fukushima T., Usami Y., Hirano K. Binding of human xanthineoxidase to sulphated glycosaminoglycans on the endothelial cell surface // *Biochem. J.* — 1993. — Vol. 289 (2). — P. 523–527.
91. Doherty D. E., Nakano J., Nacano K. Neutrophil-derived heparin binding protein. *Chest.* 1999. — Vol. 116 (1). — P. 34S–35S.
92. Sawyer D. T. Oxygen complexes and oxygen activation by transition metals / Eds: A. E. Martell, D. T. Sawyer. — N.-Y.-London: Plenum Press, 1988. — P. 131–147.
93. Владимиров Ю. А., Азизова О. А., Деев А. И. и др. Свободные радикалы в живых системах. Биофизика (Итоги науки и техники ВИНТИ АН СССР). — М.: ВИНТИ, 1991. — Вып. 29. — 252 с.
94. Янковский О. Ю. Токсичность кислорода и биологические системы (эволюционные, экологические и медико-биологические аспекты). — СПб.: ИГРА, 2000. — 294 с.
95. Morris C. J., Earl J. R., Trenam C. W. Reactive oxygen species and iron — a dangerous partnership in inflammation // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* — 1995. — Vol. 27 (2). — P. 103–122.
96. Ewaschuk J. B., Backer J. L., Churchill T. A. et al. Surface expression of Toll-like receptor 9 is upregulated on intestinal epithelial cells in response to pathogenic bacterial DNA // *Infect. Immun.* — 2007. — Vol. 75 (5). — P. 2572–2579.
97. Munford R. S. Sepsis and septic shock // Braunwald E., Fauci A. S., Kasper D. L., Hauser S. L., Longo D. L., Jameson J. L. (Eds.) *Harrison's Principles of Internal Medicine.* — 15th ed. — N. Y.: McGraw-Hill, 2001. — P. 1695–1702.
98. Engelmann M., Landgraf R., Wotjak C. T. The hypothalamic-neurohypophysial system regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis under stress: an old concept revisited // *Front. Neuroendocrinol.* — 2004. — Vol. 25 (3–4). — P. 132–149.
99. Tsigos C., Chrousos G. P. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress // *J. Psychosom. Res.* — 2002. — Vol. 53 (4). — P. 865–871.
100. Charmandary E., Tsigos C., Chrousos G. Endocrinology of the stress response // *Annu. Rev. Physiol.* — 2005. — Vol. 67. — P. 259–284.
101. Teitelbaum A. A., Gareau M. G., Jury J. et al. Chronic peripheral administration of corticotrophin-releasing factor causes colonic barrier dysfunction similar to psychological stress // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2008. — Vol. 295 (3). — P. G452–G459.
102. Binder E. B., Nemeroff C. B. The CRF system, stress, depression and anxiety — insights from human genetic studies. *Mol. Psychiatry.* 2009. — Vol. doi:10.1038/mp.2009.141.
103. Free C. A., Paik V. S. Adrenal steroidogenic action of cyclic nucleotide derivatives in rat // *Endocrinol.* — 1977. — Vol. 100 (5). — P. 1287–1293.
104. Rae P. A., Gutmann N. S., Tsao J., Schimmer B. P. Mutations in cyclic AMP-dependent protein kinase and corticotrophin (ACTH)-sensitive adenylate cyclase affect adrenal steroidogenesis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1979. — Vol. 76 (4). — P. 1896–1900.
105. Fraites M. J. P., Cooper R. L., Buckalew A. et al. Characterization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to atrazine and metabolites in the female rat // *Toxicol. Sci.* — 2009. — Vol. 112 (1). — P. 88–99.
106. Hauger R. L., Grigoriadis D. E., Dallman M. F. et al. International Union of Pharmacology. Current status of the nomenclature for receptors for corticotrophin-releasing factor and their ligands // *Pharmacol. Rev.* — 2003. — Vol. 55 (1). — P. 21–26.
107. Bale T. L., Vale W. W. CRF and CRF receptor: role in stress responsivity and other behaviors // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2004. — Vol. 44. — P. 525–557.
108. Porcher C., Peinnequin A., Pellissier S. et al. Endogenous expression and *in vitro* study of CRF-related peptides and CRF receptors in the rat gastric antrum // *Peptides.* — 2006. — Vol. 27 (6). — P. 1464–1475.
109. Grigoriadis D. E., Lovenberg T. W., Chalmers D. T. et al. Characterization of corticotrophin-releasing factor receptor subtypes // *Annu. N.Y. Acad. Sci.* — 1996. — Vol. 780. — P. 60–80.

110. Black P. H. Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation // *Brain Behav. Immun.* – 2002. – Vol. 16 (6). – P. 622–653.
111. Hillhouse E. W., Grammatopoulos D. K. The molecular mechanisms underlying the regulation of the biological activity of corticotrophin-releasing hormone receptors: implications for physiology and pathophysiology // *Endocr. Rev.* – 2006. – Vol. 27 (3). – P. 260–286.
112. Grossini E., Molinari C., Mary D. A. et al. Urocortin II induces nitric oxide production through cAMP and Ca²⁺ related pathways in endothelial cells // *Cell Physiol. Biochem.* – 2009. – Vol. 23 (1–3). – P. 87–96.
113. Gutknecht E., Van der Linden I., Van Kolen K. et al. Molecular mechanisms of corticotrophin-releasing factor receptor-induced calcium signaling // *Mol. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 75 (3). – P. 648–657.
114. Larauche M., Kiank C., Tache Y. Corticotropin releasing factor signaling in colon and ileum: regulation by stress and pathophysiological implications // *J. Physiol.* – 2009. – Vol. 60 (7). – P. 33–46.
115. Bunnett N. W. The stressed gut: contribution of intestinal stress peptides to inflammation and motility // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol. 102 (21). – P. 7409–7410.
116. Stengel A., Tache Y. Neuroendocrine control of the gut during stress: corticotrophin-releasing factor signaling pathways in the spotlight // *Annu. Rev. Physiol.* – 2009. – Vol. 71. – P. 219–240.
117. Lenz H. J., Burlage M., Readler A., Greten H. Central nervous system effects of corticotrophin-releasing factor on gastrointestinal transit in rat // *Gastroenterol.* – 1983. – Vol. 94 (3). – P. 598–602.
118. Von Mentzer B., Murata Y., Ahlstedt I. et al. Functional CRF receptor in BON cells stimulate serotonin release // *Biochem. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 73 (6). – P. 805–813.
119. Cao J., Papadopoulou N., Kepuraj D. et al. Human mast cells express corticotrophin-releasing hormone (CRF) receptors and CRF leads to selective secretion of vascular endothelial growth factor // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174 (12). – P. 7665–7675.
120. Kiank C., Tache Y., Larauche M. Stress-related modulation of inflammation in experimental models of bowel disease and post-infectious irritable bowel syndrome: role of corticotrophin-releasing factor receptors // *Brain Behav. Immun.* – 2010. – Vol. 24 (1). – P. 41–48.
121. Singh L. K., Boucher W., Pang X. et al. Potent mast cell degranulation and vascular permeability triggered by urocortin through activation of corticotrophin-releasing hormone receptors // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1999. – Vol. 288 (3). – P. 1349–1356.
122. Singh L. K., Leu S. J. Enhancing effect of corticotrophin-releasing neurohormone on the production of interleukin-1 and interleukin-2 // *Neurosci. Lett.* – 1990. – Vol. 120. – P. 151–154.
123. Tsatsanis C., Androulidaki A., Alissafi T. et al. Corticotropin-releasing factor and the urocortins induce the expression factor PU.1 and AP-1 // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176 (3). – P. 1869–1877.
124. Lee H. J., Kwon Y. S., Park C. O. et al. Corticotropin-releasing factor decreases IL-18 in the monocyte-derived dendritic cell // *Exp. Dermatol.* – 2009. – Vol. 18 (3). – P. 199–204.
125. Castagliuolo I., Lamont J. T., Qiu B. et al. Acute stress causes mucin release from rat colon: role of corticotrophin-releasing factor and mast cells // *Am. J. Physiol.* – 1996. – Vol. 271 (5 Pt. 1). – P. G884–G892.
126. Pfeiffer C. J., Qiu B., Lam S. K. Reduction of colonic mucus by repeated short-term stress enhances experimental colitis in rats // *J. Physiol. (Paris).* – 2001. – Vol. 95 (1–6). – P. 81–87.
127. Aberg K. M., Radek K. A., Choi E. H. et al. Psychological stress down regulates epidermal antimicrobial peptide expression and increases severity of cutaneous infections in mice // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117 (11). – P. 3339–3349.
128. Santos J., Saunders P. R., Hanssen N. P. et al. Corticotropin-releasing hormone mimics stress-induced colonic epithelial pathophysiology in the rat // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 1999. – Vol. 227 (2). – P. G391–G399.

129. Saunders P. R., Maillot C., Million M., Tache Y. Peripheral corticotrophin-releasing factor induces diarrhea in rats: role of CRF1 receptor in fecal watery excretion // *Eur. J. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 435 (2–3). – P. 231–235.
130. Saunders P. R., Santos J., Hanssen N. P. et al. Physical and psychological stress in rat enhances colonic epithelial permeability via peripheral CRH // *Dig. Dis. Sci.* – 2002. – Vol. 47 (1). – P. 208–215.
131. Larauche M., Gourcerol G., Wang L. et al. Cortagine, a CRF1 agonist, induces stresslike alterations of colonic function and visceral hypersensitivity in rodents primarily through peripheral pathways // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2009. – Vol. 297 (1). – P. G215–G227.
132. Yuan P.-Q., Wu S. V., Wang L., Tache Y. Corticotropin releasing factor in the rat colon: expression, localization and upregulation by endotoxin // *Peptides.* – 2010. – Vol. 31 (2). – P. 322–331.
133. Wilk M., Wang C. C., Venihaki M. et al. Corticotropin-releasing hormone antagonists possess anti-inflammatory effects in the mouse ileum // *Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 123 (2). – P. 505–515.
134. Anton P. M., Gay J., Mykoniatis A. et al. Corticotropin-releasing hormone (CRH) requirement in *Clostridium difficile* toxin A-mediated intestinal inflammation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101 (22). – P. 8503–85–8.
135. La Fleur S. E., Wick E. C., Idumalla P. S. et al. Role of peripheral corticotrophin-releasing factor and urocortin II in intestinal inflammation and motility in terminal ileum // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol. 102 (21). – P. 7647–7652.
136. Castagliuolo I., Riegler M., Pasha A. et al. Neurokinin-1 (NK-1) receptor is required in *Clostridium difficile*-induced enteritis // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 101 (8). – P. 1547–1550.
137. Groneberg D. A., Quarcio D., Frossard N., Fischer A. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory disease. *Allergy.* 2004. – Vol. 59 (11). – P. 1139–1152.
138. O'Connor T. M., O'Connell J., O'Brien D. I. et al. The role of substance P in inflammatory disease // *J. Cell. Physiol.* – 2004. – Vol. 201 (2). – P. 167–180.
139. Bhatia M., Moochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome // *J. Pathol.* – 2004. – Vol. 202. – P. 145–156.
140. McGowan K., Guerina V., Wicks J., Donowitz M. Secretory hormones of *Entamoeba histolytica* // *Ciba Found. Symp.* – 1985. – Vol. 112. – P. 139–154.
141. Zhang H., Hegde A., Ng S. W. et al. Hydrogen sulfide up-regulates substance P in polymicrobial sepsis-associated lung injury // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 179 (6). – P. 4153–4160.
142. Bhatia M. Hydrogen sulfide and substance P in inflammation // *Antioxid. Redox Signal.* 2010. – Vol. 12 (10). – P. 1191–1202.
143. Stengel A., Tache Y. Corticotropin-releasing factor signaling and visceral response to stress // *Exp. Biol. Med.* – 2010. – Vol. 235. – P. 1168–1178.
144. Girish C., Manikandan S. Aprepitant: a substance P antagonist for chemotherapy induced nausea and vomiting // *Ind. J. Cancer.* – 2007. – Vol. 44 (1). – P. 25–30.
145. Puneet P., Hegde A., Ng S. W. Preprotachykinin-A gene products are key mediators of lung injury in polymicrobial sepsis // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176 (6). – P. 3813–3820.
146. Ng S. W., Zhang H., Hegde A., Bhatia M. Role of preprotachykinin-A gene products on multiple organ injury in LPS-induced endotoxemia // *J. Leukoc. Biol.* – 2008. – Vol. 83. – P. 288–295.
147. Bregeon F., Steinberg J. G., Andreotti N. et al. Substance P receptor blockade decreases stretch-induced lung cytokines and lung injury in rats // *J. Physiol.* – 2010. – Vol. 588 (8). – P. 1309–1319.
148. Sio S. W. S., Moochhala S., Lu J., Bhatia M. Early protection from burn-induced acute lung injury by deletion of preprotachykinin-A gene // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 181 (1). – P. 36–46.

149. Chrousos G. P. The stress response and immune function: clinical implications: The 1999 Novera H. Spector Lecture // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2000. – Vol. 917. – P. 38–63.
150. Dunn A. J. Cytokine activation of the HPA axis // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2000. – Vol. 917. – P. 608–617.
151. Dunn A. J. Effects of cytokines and infections on brain neuro-chemistry // *Clin. Neurosci. Res.* – 2006. – Vol. 6 (1–2). – P. 52–68.
152. Rorato R., Menezes A. M., Giusti-Paiva A. et al. Prostaglandin mediates endotoxemia-induced hypophagia by activation of proopiomelanocortin and corticotrophin-releasing factor neurons in rats // *Experiment. Physiol.* – 2009. – Vol. 94 (3). – P. 371–379.
153. Schiltz J. C., Sawchenko P. E. Signaling the brain in systemic inflammation: the role of perivascular cells // *Front Biosci.* – 2003. – Vol. 8. – S1321–S1329.
154. Saper C. B. The dance of the perivascular and endothelial cells: mechanisms of brain response to immune signaling // *Neuron.* – 2010. – Vol. 65 (1). – P. 4–6.
155. Serrats J., Schiltz J. C., Garcia-Bueno B. et al. Dual roles for perivascular macrophages in immune-to brain signaling // *Neuron.* – 2010. – Vol. 65 (1). – P. 94–106.
156. Kis B., Isse T., Snipes J. A. et al. Effects of LPS stimulation on the expression of prostaglandin carriers in the cells of the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers // *J. Appl. Physiol.* – 2006. – Vol. 100 (4). – P. 1392–1399.
157. Cole R. L., Sawchenko P. E. Neurotransmitter regulation of cellular activation and neuropeptide gene expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus // *J. Neurosci.* – 2002. – Vol. 22 (3). – P. 959–969.
158. Kang Y.-M., He R.-L., Yang L.-M. et al. Brain tumor necrosis factor- (alpha) modulates neurotransmitters in hypothalamic paraventricular nucleus in heart failure // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 83 (4). – P. 737–746.
159. Korosi A., Shanabroug M., McClelland S. et al. Early-life experience reduces excitation to stress-responsive hypothalamic neurons and reprograms the expression of corticotrophin-releasing hormone // *J. Neurosci.* – 2010. – Vol. 30 (2). – P. 703–713.
160. Zhang Z.-H., Felder R. B. Hypothalamic CRF and norepinephrine mediate sympathetic and cardiovascular response to acute intracarotid injection of TNF- α in the rat // *J. Neuroendocrinol.* – 2008. – Vol. 20 (8). – P. 978–987.
161. Yu Y., Zhang Z.-H., Wei S.-G. et al. Brain perivascular macrophages and the sympathetic response to inflammation in rats after myocardial infarction // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 55 (3). – P. 652–659.
162. Zhou M., Hank Simms H., Wang P. Increased gut-derived norepinephrine release in sepsis: up-regulation of intestinal tyrosine hydroxylase // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2004. – Vol. 1689 (3). – P. 212–218.
163. Serova L. I., Gueorguieva V., Cheng S.Y., Sabban E. L. Adrenocorticotrophic hormone elevates gene expression for catecholamine biosynthesis in rat superior cervical ganglia and locus coeruleus by an adrenal independent mechanism // *Neurosci.* – 2008. – Vol. 153 (4). – P. 1380–1389.
164. Gavrilovic L., Spasojevc N., Dronjak S. Psychosocial stress-related changes in gene expression of norepinephrine biosynthetic enzymes in stellate ganglia of adult rats // *Auton. Neurosci.* – 2009. – Vol. 150 (1–2). – P. 144–146.
165. Armando L., Lemoine A. P., Segura E. T., Barontini M. B. The stress-induced reduction in monoamine oxidase (MAO) A activity is reversed by benzodiazepines: role of peripheral benzodiazepine receptor // *Cell. Mol. Neurobiol.* – 1993. – Vol. 13 (6). – P. 593–600.
166. Ogburn K. D., Bottiglieri T., Wang Z., Figueiredo-Pereira M. E. Prostaglandin J2 reduces catechol-O-methyltransferase activity and enhances dopamine toxicity in neuronal cells // *Neurobiol. Dis.* – 2006. – Vol. 22 (2). – P. 294–301.
167. Flierl M. A., Rittirsch D., Huber-Lang M. et al. Catecholamines – crafty weapons in the inflammatory arsenal of immune/inflammatory cells or opening Pandora's box? // *Mol. Med.* – 2008. – Vol. 14 (3–4). – P. 195–204.

168. Yang S., Koo D. J., Zhou M. et al. Gut-derived norepinephrine plays a critical role in producing hepatocellular dysfunction during early sepsis // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2000. – Vol. 279. – P. G1274–G1281.
169. Yang S., Zhou M., Chaudry I. H., Wang P. Norepinephrine-induced hepatocellular dysfunction in early sepsis is mediated by activation of alpha2-adrenoreceptors // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – P. G1014–1021.
170. Zhou M., Das P., Simms H. H., Wang P. Gut-derived norepinephrine plays an important role in up-regulating IL-beta and IL-10 // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2005. – Vol. 1740. – P. 446–452.
171. Zhang F., Wu R., Qiang X. et al. Antagonism of α 2A-adrenoreceptor: a novel approach to inhibit inflammatory responses in sepsis // *J. Mol. Med.* – 2010. – Vol. 88 (3). – P. 289–296.
172. Rough J., Engdahl R., Opperman K. et al. β 2-Adrenoreceptor blockade attenuates the hyperinflammatory response induced by traumatic injury // *Surgery.* – 2009. – Vol. 145 (2). – P. 235–242.
173. Eisenhofer G., Aneman A., Hooper D. et al. Production and metabolism of dopamine and norepinephrine in mesenteric organs and liver of swine // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 1995. – Vol. 268 (4). – P. G641–G649.
174. Eisenhofer G., Aneman A., Hooper D. et al. Mesenteric organ production, hepatic metabolism, and renal elimination of norepinephrine and its metabolites in humans // *J. Neurochem.* 1996. – Vol. 66 (4). – P. 1565–1573.
175. Lyte M., Bailey M. T. Neuroendocrine-bacterial interactions in a neurotoxin-induced model of trauma // *J. Surg. Res.* – 1997. – Vol. 70 (2). – P. 195–201.
176. Alverdy J., Holbrook C., Rocha F. et al. Gut-derived sepsis occurs when the right pathogen with right virulence genes meets the right host: evidence for *in vivo* virulence expression in *Pseudomonas aeruginosa* // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol. 232 (4). – P. 480–489.
177. Ahlman H., Bhargava H. N., Dahlstrom A. et al. On the presence of serotonin in the gut lumen and possible release mechanism // *Acta Physiol. Scand.* – 1981. – Vol. 112 (3). – P. 263–269.
178. Lyte M., Ernst S. Catecholamine induced growth of gram negative bacteria // *Life Sci.* – 1992. – Vol. 50 (3). – P. 203–212.
179. Belay T., Sonnenfeld G. Differential effects of catecholamines on *in vivo* growth of the pathogenic bacteria // *Life Sci.* – 2002. – Vol. 71 (4). – P. 447–456.
180. Freestone P. P., Walton N. J., Haigh R. D., Lyte M. Influence of dietary catechols on the growth of enteropathogenic bacteria // *Int. J. Food Microbiol.* – 2007. – Vol. 119 (3). – P. 159–169.
181. Dowd S. E. Escherichia coli O157:H7 gene expression in the presence of catecholamine norepinephrine // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2007. – Vol. 273 (2). – P. 214–225.
182. Lyte M., Arulanandam B., Nguyen K. et al. Norepinephrine induced growth and expression of virulence associated factors in enterotoxigenic and enterohemorrhagic strains of Escherichia coli // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1997. – Vol. 412. – P. 331–339.
183. Freestone P., Sandrini S., Haigh R., Lyte M. Microbial endocrinology: how stress influences susceptibility to infection. // *Trends Microbiol.* – 2008. – Vol. 16 (2). – P. 55–64.
184. Lyte M., Frank C. D., Green B. T. Production of an autoinducer of growth by norepinephrine cultured Escherichia coli O157:H7 // *FEMS Microbiol. Lett.* – 1996. – Vol. 139 (2–3). – P. 155–159.
185. Freestone P. P., Haigh R. D., Williams P. H., Lyte M. Stimulation of bacterial growth by heat-stable, norepinephrine-induced autoinducers // *FEMS Microbiol. Lett.* – 1999. – Vol. 127 (1). – P. 53–60.
186. Анохин П. К. Опережающее отражение действительности в психологии // *Вопр. философии.* – 1962. – № 7. – С. 97–111.
187. Анохин П. К. Теория отражения и современная наука о мозге. – М.: Знание, 1970.
188. Lizko N. N. Stress and intestinal microflora // *Nahrung.* – 1987. – Vol. 31 (5–6). – P. 443–447.
189. Holdeman L. V., Good I. J., Moore W. E. Human fecal flora: variation in bacterial composition within individuals and a possible effect of emotional stress // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1976. – Vol. 31 (3). – P. 359–375.

190. Jemmot J. B., McClelland D. C. Secretory IgA as a measure of resistance to infectious disease: comments on Stone, Cox, Vladimarsdottir, and Neale // *Behav. Med.* – 1989. – Vol. 12 (2). – P. 63–71.
191. Lizko N. N. Problems of microbial ecology in man space mission // *Acta Astronaut.* – 1991. – Vol. 23. – P. 163–169.
192. Drummond P. D., Hewson-Bower B. Increased psychosocial stress and decreased mucosal immunity in children with recurrent upper respiratory tract infections // *J. Psychosom. Res.* – 1997. – Vol. 43 (3). – P. 271–278.
193. Beumer C., Wulferink M., Raaben W. et al. Calf intestinal alkaline phosphatase, a novel therapeutic drug for lipopolysaccharide (LPS)-mediated diseases, attenuates LPS toxicity in mice and piglets // *J. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 307 (2). – P. 737–744.
194. Vaishnava S., Hooper L. V. Alkaline phosphatase: keeping the peace at the gut epithelial surface // *Cell Host Microbe.* – 2007. – Vol. 2 (6). – P. 365–367.
195. Goldberg R. F., Austen W. G. Jr., Zhang X. Intestinal alkaline phosphatase is a gut mucosal defense factor maintained by enteral nutrition // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – Vol. 105 (9). – P. 3551–3556.
196. Lalles J.-P. Intestinal alkaline phosphatase: multiple biological roles in maintenance of intestinal homeostasis and modulation by diet // *Nutr. Rev.* – 2010. – Vol. 86 (6). – P. 323–332.
197. Prabhu R., Anup R., Balasubramanian K. A. Surgical stress induces phospholipids degradation in the intestinal brush border membrane // *J. Surg. Res.* – 2000. – Vol. 94 (2). – P. 178–184.
198. Prabhu R., Thomas S., Balasubramanian K. A. Surgical stress-induced alterations in retinoid metabolism in the small intestine: role of oxygen free radicals // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2005. – Vol. 434 (2). – P. 299–305.
199. Malo M. S., Biswas S., Abedrap M. A. et al. The pro-inflammatory cytokines, IL-1 beta and TNF-alpha, inhibit intestinal alkaline phosphatase gene expression // *DNA Cell. Biol.* – 2006. – Vol. 25 (12). – P. 684–695.
200. Lackeyram D., Yang C., Archbold T. et al. Early weaning reduces small intestinal alkaline phosphatase expression in pigs // *J. Nutr.* – 2010. – Vol. 140 (3). – P. 461–468.
201. Watson W. C., Murray E. S., Gardner M. D. Regulation of intestinal alkaline phosphatase levels in the rat // *J. Clin. Path.* – 1967. – Vol. 20 (2). – P. 185–189.
202. Poelstra K., Bakker W. W., Kloek P. A. et al. A physiologic function for alkaline phosphatase: endotoxin detoxification // *Lab. Invest.* – 1997. – Vol. 76 (3). – P. 319–327.
203. Fukushima K., Sasaki I., Takahashi K. et al. Lipopolysaccharide exhibit synergistic enhancement of butyrate-induced and retinoic acid-mediated alkaline phosphatase activity on small intestinal epithelial cell line, IEC-6 // *Digestion.* – 1998. – Vol. 59 (6). – P. 683–688.
204. Malo M. S., Zhang W., Alkhoury F. et al. Thyroid hormone positively regulates the enterocyte differentiation marker intestinal alkaline phosphatase gene via an atypical response element // *Mol. Endocrinol.* – 2004. – Vol. 18 (8). – P. 1941–1962.
205. Cani P. D., Amor J., Iglesias M. A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // *Diabetes.* – 2007. – Vol. 56 (7). – P. 1761–1772.
206. Siebler J., Galle P. R., Weber M. M. The gut-liver-axis: endotoxemia, inflammation, insulin resistance and NASH // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48 (6). – P. 1032–1034.
207. Cani P. D., Bibiloni R., Knauf C. et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice // *Diabetes.* – 2008. – Vol. 57 (6). – P. 1470–1481.
208. Sun L., Yu Z., Ye X. et al. A marker of endotoxemia is associated with obesity and related metabolic disorders in apparently healthy Chinese // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 33 (9). – P. 1925–1932.
209. Lin S.Y., Wang Y.Y., Liu P. H. et al. Lower serum free thyroxine levels are associated with metabolic syndrome in a Chinese population // *Metabolism.* – 2005. – Vol. 54 (11). – P. 1524–1528.

210. Roos A., Bakker S. J. L., Links T. P. et al. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92 (2). – P. 491–496.
211. De Pergola G., Giorgino F., Benigno R. et al. Independent influence of insulin, catecholamines, and thyroid hormones on metabolic syndrome // *Obesity.* – 2008. – Vol. 16 (11). – P. 2405–2411.
212. Park H. T., Cho G. J., Ahn K. H. et al. Thyroid stimulating hormone is associated with metabolic syndrome in euthyroid postmenopausal women. – 2009. – Vol. 62 (3). – P. 301–305.
213. Kumar H. K., Yadav R. K., Prajapati J. et al. Association between thyroid hormones, insulin resistance, and metabolic syndrome // *Saudi Med. J.* – 2009. – Vol. 30 (7). – P. 179–183.
214. Richmand D. A., Molitch M. E., O'Donnell T. F. Altered thyroid hormone levels in bacterial sepsis: the role of nutritional adequacy // *Metabolism.* – 1980. – Vol. 29 (10). – P. 936–942.
215. Chen K. T., Malo M. S., Moos A. K. et al. Identification of specific targets for the gut mucosal defense factor intestinal alkaline phosphatase // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2010. – Vol. 299 (2). – P. G467–G475.
216. Cetin S., Ford H. R., Sysko L. et al. Endotoxin inhibits intestinal epithelial restitution through activation of Rho-GTPase and increased focal adhesion // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279 (23). – P. 24592–24600.
217. Qureshi F. G., Leaphart C. I., Cetin S. et al. Increased expression and function of integrins in enterocytes by endotoxin impairs epithelial restitution // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 128 (4). – P. 1012–1022.
218. Feng J., Besner C. F. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor promotes enterocyte migration and proliferation in neonatal rats with necrotizing enterocolitis // *J. Pediatr. Surg.* – 2007. – Vol. 42 (1). – P. 214–220.
219. Gribar S. C., Anand R. J., Sodhi C. P., Hackam D. J. The role of epithelial Toll-like receptor signaling in the pathogenesis of intestinal inflammation // *J. Leukoc. Biol.* – 2008. – Vol. 83 (3). – P. 493–498.
220. Leaphart C. L., Cavallo J., Gribar S. C. et al. A critical role for TLR4 in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis by modulating intestinal injury and repair // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 179 (7). – P. 4808–4820.
221. Harter L., Mica L., Stocker R. et al. Increased expression of Toll-like receptor-2 and -4 on leukocytes from patients with sepsis // *Shock.* – 2004. – Vol. 22 (5). – P. 403–409.
222. Brandl K., Gluck T., Huber C. et al. TLR-4 surface display on human monocytes is increased in septic patients // *Eur. J. Med. Res.* – 2005. – Vol. 10 (8). – P. 319–324.
223. Wittebole X., Coyle S. M., Kumar A. et al. Expression of tumor necrosis factor receptor and Toll-like receptor 2 and 4 on peripheral blood leucocytes of human volunteers after endotoxin challenge: a comparison of flow cytometric light scatter and immunofluorescence gating // *Clin. Exp. Immunol.* – 2005. – Vol. 141 (1). – P. 99–106.
224. Wittebole X., Castaneres-Zapatero D., Laterre P. F. Toll-like receptor 4 modulation as strategy to treat sepsis // *Mediators Inflamm.* – 2010. – P. 569396.
225. Christ W. J., Asano O., Robidoux A. L. C. et al. E5531, a pure endotoxin antagonist of high potency // *Science.* – 1995. – Vol. 268 (5207). – P. 80–83.
226. Bunnell E., Lynn M., Habet K. et al. A lipid A analog, e5531, blocks the endotoxin response in human volunteers with experimental endotoxemia // *Crit. Care. Med.* – 2000. – Vol. 28 (8). – P. 2713–2720.
227. Czeslick E., Struppert A., Simm A., Sablotzki A. E5564 (eritoran) inhibits lipopolysaccharide-induced cytokine production in human blood monocytes // *Inflamm. Res.* – 2006. – Vol. 55 (11). – P. 511–515.
228. Lynn M., Rossignol D. P., Wheeler J. L. et al. Blocking of responses to endotoxin by E5564 in healthy volunteers with experimental endotoxemia // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 187 (4). – P. 631–639.

229. Tidswell M., Tillis W., Larosa S. P. et al. Phase 2 trial of eritoran tetrasodium (E 5564), a toll-like receptor 4 antagonist in patients with severe sepsis // *Crit. Care Med.* — 2010. — Vol. 38 (1). — P. 271–280.
230. Frantz S., Kobzik L., Kim Y.-D. et al. Toll4 (TLR4) expression in cardiac myocytes in normal and failing myocardium // *J. Clin. Invest.* — 1999. — Vol. 104 (3). — P. 271–280.
231. Baumgarten G., Kneuferrmann P., Schuhmacher G. et al. Toll-like receptor 4, nitric oxide, and myocardial depression in endotoxemia // *Shock.* — 2006. — Vol. 25 (1). — P. 43–49.
232. Ehrentraut S., Frede S., Stapel H. et al. Antagonism of lipopolysaccharide-induced blood pressure attenuation and vascular contractility // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2007. — Vol. 27 (10). — P. 2170–2176.
233. Shimamoto A., Chong A. J., Yada M. et al. Inhibition of toll-like receptor 4 with eritoran attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury // *Circulation.* — 2006. — Vol. 114 (1). — P. 1270–1274.
234. Takashima K., Matsunaga N., Yoshimatsu M. et al. Analysis of binding site for the novel small-molecule TLR4 signal transduction inhibitor TAK-242 and its therapeutic effect on mouse sepsis model // *Brit. J. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 157 (7). — P. 1250–1262.
235. Kitchens R. L., Wang P.-Y., Munford R. S. Bacterial lipopolysaccharide can enter monocytes via two CD14-dependent pathways // *J. Immun.* — 1998. — Vol. 161 (10). — P. 5534–5545.
236. Hong Z., Jiang Z., Liangxi W. et al. Chloroquine protects mice from challenge with CpG ODN and LPS by decreasing proinflammatory cytokine release. — 2004. — Vol. 4 (2). — P. 223–234.
237. Yasuda H., Leelahavanichkul A., Tsunoda S. et al. Chloroquine and inhibition of Toll-like receptor 9 protect from sepsis-induced acute kidney injury // *Am. J. Physiol.* — 2008. — Vol. 294 (5). — P. F1058–F1058.
238. Yu M., Shao D., Yang J. et al. Ketamine suppresses intestinal TLR4 expression and NF- κ B activity in lipopolysaccharide-treated rats // *Croatian Med. J.* — 2006. — Vol. 47 (6). — P. 825–831.
239. Yu M., Shao D., Feng X. et al. Effects of ketamine on pulmonary TLR4 expression and NF- κ B activation during endotoxemia in rats // *Methods Find. Experiment. Clin. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 29 (6). — P. 395–399.
240. Chen T.-L., Chang C.-C., Lin Y.-L. et al. Signal-transducing mechanisms of ketamine-caused inhibition of interleukin-1 β gene expression in lipopolysaccharide-stimulated murine macrophage-like Raw 264.7 cells // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 240 (1). — P. 15–25.
241. Horiuchi H., Nagata I., Komoriya K. Protective effect of vitamin D₃ analogues on endotoxin shock in mice // *Agents Actions.* — 1991. — Vol. 33 (3–4). — P. 343–348.
242. Moller S., Laigaard F., Olgaard K., Hemmingsen C. Effect of 1, 25-dihydroxy-vitamin D₃ in experimental sepsis // *Inter. J. Med. Sci.* — 2007. — Vol. 4 (4). — P. 190–195.
243. Liu P. T., Stenger S., Li H. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response // *Science.* — 2006. — Vol. 311 (5768). — P. 1770–1773.
244. Sorensen O. E., Follin P., Johnsen A. H. et al. Human cathelicidin, hCAP-18, is processed to antimicrobial peptide LL-37 by extracellular cleavage with proteinase 3 // *Blood.* — 2001. — Vol. 97 (12). — P. 3951–3959.
245. Zanetti M. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity // *J. Leuk. Biol.* — 2004. — Vol. 75 (1). — P. 39–48.
246. Sadeghi K., Wessner B., Laggner U. et al. Vitamin D₃ down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns // *Eur. J. Immunol.* — 2006. — Vol. 36 (2). — P. 361–370.
247. Equils O., Naiki Y., Shapiro A. M. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits lipopolysaccharide-induced immune activation in human endothelial cells // *Clin. Exp. Immun.* — 2006. — Vol. 143 (1). — P. 5864.

248. Lagishetty V., Misharin A. V., Liu N. Q. et al. Vitamin D deficiency in mice impairs colonic antibacterial activity and predisposes to colitis // *Endocrinol.* — 2010. — Vol. 151 (6). — P. 2423–2432.
249. Jeng L., Yamshchikov A. V., Judd S. E. et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis // *J. Transl. Med.* — 2009. — Vol. 7. — P. 28.
250. Bao B.-Y., Ting H.-J., Hsu J.-W., Lee Y.-F. Protective role of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ against oxidative stress in nonmalignant human prostate epithelial cells // *Int. J. Cancer.* — 2008. — Vol. 122 (12). — P. 2699–2706.
251. Lin A. M.Y., Chen K. B., Chao P. L. Antioxidative effect of vitamin D₃ on zinc-induced oxidative stress in CNS // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2005. — Vol. 1053. — P. 319–329.
252. Reichrath J. Vitamin D and the skin: an ancient friend, revisited // *Exp. Dermatol.* — 2007. — Vol. 16 (7). — P. 618–625.
253. Ahmed M. S., Shoker A. Vitamin D metabolites: protective versus toxic properties: molecular and cellular perspectives // *Neph. Rev.* — 2010. — Vol. 2. — P. e5.
254. Shor R., Halabe A., Rishver S. et al. Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 2006. — Vol. 36 (1). — P. 67–72.
255. Datta H. K., Malik M., Neely R. D. Hepatic surgery-related hypophosphatemia // *Clin. Chim. Acta.* — 2007. — Vol. 380 (1–2). — P. 13–23.
256. Long J., Zaborina O., Holbrook C. et al. Depletion the phosphate following surgical injury activates the virulence of *P. aeruginosa* causing lethal gut-derived sepsis // *Surg.* — 2008. — Vol. 144 (2). — P. 189–197.
257. Drandhuber B. J., Allerud V. S., Falbel T. G., McKay D. B. Mapping the enzymatic active site of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A // *Proteins.* — 2002. — Vol. 70 (12). — P. 7136–7139.
258. Беляков Н. А., Соломенников А. В., Журавлева И. Н., Соломенникова Л. О. Энтеросорбция — механизм лечебного действия // *Эфферентная терапия.* — 1997. — № 3 (2). — С. 20–26.
259. Боярская А. М., Осадчая О. И., Жернов А. А., Коваленко О. Н. Применение энтеросорбента энтеросгель в комплексном лечении дисбиоза кишечника у детей с ожоговой болезнью // *Мед. неотложн. сост.* — 2006. — № 1 (2). — С. 50–52.
260. Бондарев Е. В., Штрыголь С. Ю., Дырявый С. Б. Применение энтеросорбентов в медицинской практике // *Провизор.* — 2008. — № 13–14. — www.provisor.com/ua
261. Николаев В., Бардахивская К. Энтеросгель — универсальный кремнийорганический сорбент // *Еженед. Аптека.* — 2009. — № 50 (721). — С. 13.
262. Барановский А. Ю., Кондрашина Э. А. Дисбактериоз кишечника. — СПб.: Питер, 2008. — 240 с.
263. Von Engelhardt W. Absorption of short-chain fatty acids from the large intestine // Cummings J. H., Rombeau J. L., Sakata T. (Eds.) *Physiological and clinical aspects of short-chain fatty acids metabolism.* — Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1995. — P. 149–170.
264. Бельмер С. В. Метаболические эффекты пребиотиков: взгляд педиатра // *Вопр. дет. диет.* — 2005. — № 3 (3). — С. 33–35.
265. Food and Drug Administration. Food labeling: healthy claims: oats and coronary heart disease: proposed rule. 01.23.1997.
266. Lupton J. R., Turner N. D. Dietary fiber and coronary disease: does the evidence support an association // *Curr. Atheroscler. Rep.* — 2003. — Vol. 5 (6). — P. 500–505.
267. Yun C.-H., Estrada A., van Kessel A. et al. β - (1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 4) oat glucan enhances resistance to *Eimeria vermiformes* infection in immunosuppressed mice // *Int. J. Parasitol.* — 1997. — Vol. 27 (3). — P. 329–337.
268. Rice P. J., Adams E. L., Ozment-Scelton T. et al. Oral delivery and gastrointestinal absorption of soluble glucans stimulate increased resistance to infectious challenge // *J. Pharm. Exp. Ther.* — 2005. — Vol. 314 (3). — P. 1079–1086.
269. Бета-глюкан. <http://www.nazdorovye.ru/glucan.html>
270. Miura N. N., Ohno N., Aketagawa J. et al. Blood clearance of (1 \rightarrow 3)-beta-glucan in MRL lpr/lpr mice // *FEMS Immun. Med. Microbiol.* — 1996. — Vol. 13 (1). — P. 51–57.

271. Babineau T. J., Hackford A., Kenler A. et al. A phase II multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of three dosages of an immunomodulator (PGG-glucan) in high-risk surgical patients // Arch. Surg. — 1994. — Vol. 129 (11). — P. 1204–1210.
272. Chihara G. Recent progress in immunopharmacology and therapeutic effects of polysaccharides // Dev. Biol. Stand. — 1992. — Vol. 77. — P. 191–197.
273. Tzianabos A. O., Gibson F. C. 3rd, Cisneros R. L., Kasper D. L. Protection against experimental intraabdominal sepsis by two polysaccharide immunomodulators // J. Infect. Dis. — 1998. — Vol. 178 (1). — P. 200–206.
274. Vetoicka V., Thornton B. P., Ross G. D. Soluble beta-glucan polysaccharide binding to the lectin site of neutrophil or natural killer cell complement receptor type 3 (CD11b/CD18) generates a primed state of the receptor capable of mediating cytotoxicity of iC3b-opsonized target cells // J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 98 (1). — P. 50–61.
275. Dongowski G., Huth M., Gebhardt E., Flamme W. Dietary fiber-rich barley products beneficially affect the intestinal tract of rats // J. Nutr. — 2002. — Vol. 132 (12). — P. 3704–3714.
276. Sener G., Toklu H., Ercan F., Erkanli G. Protective affect of beta-glucan against oxidative organ injury in a rat model of sepsis // Int. Immunopharmacol. — 2005. — Vol. 5 (9). — P. 1387–1396.
277. Senoglu N., Yuzbasioglu M. F., Aral M. et al. Protective effects of N-acetylcysteine and β -glucan pretreatment on oxidative stress // J. Intensiv. Surg. — 2008. — Vol. 21 (5). — P. 237–243.
278. Saito R., Ohtomo R., Kuga-Uetake Y. et al. Direct labeling of polyphosphate at the ultrastructural level in *Saccharomyces cerevisiae* by using the affinity of the polyphosphate binding domain of *Escherichia coli* exopolyphosphatase // Appl. Environ. Microbiol. — 2005. — Vol. 71 (10). — P. 5692–5701.
279. Tomashevsky A. A., Ryazanova L. P., Kulakovskaya T. V., Kulaev I. S. Inorganic polyphosphates of different fractions in the mutant yeast *Saccharomyces cerevisiae* with impaired mitochondrial ATP synthesis // Microbiol. — 2010. — Vol. 79 (1). — P. 35–38.
280. Onderdonk A. B., Cisneros R. L., Hinkson P., Ostroff G. Anti-infective effect of poly-beta-1-6-glucopyranose glucan *in vivo* // Infect. Immun. — 1992. — Vol. 60 (4). — P. 1642–1647.
281. Kernodle D. S., Gates H., Kaiser A. B. Prophylactic anti-infective activity of poly-[1-6-beta-D-glucopyranosyl-[1-3]-beta-D-glucopyranose glucan in a guinea pig model of staphylococcal wound infection // Antimicrob. Agents Chemother. — 1998. — Vol. 42 (3). — P. 545–549.
282. Bullen J. J., Rogers H. J., Spading P. B., Ward C. G. Iron and infection: the heart of the matter // FEMS Immunol. Microbiol. — 2005. — Vol. 43 (3). — P. 325–330.
283. Litwin C. M., Calderwood S. B. Role of iron in regulation of virulence genes // Clin. Microbiol. Rev. — 1993. — Vol. 6 (2). — P. 137–149.
284. Kaneko Y., Thoendal M., Olakanmi O. et al. The transition metal gallium disrupts *Pseudomonas aeruginosa* iron metabolism and has antimicrobial and antibiofilm activity // J. Clin. Invest. — 2007. — Vol. 117 (4). — P. 877–888.
285. Griffiths E. Iron in biological systems // Iron and infection. Molecular, physiological and clinical aspects // Bullen J. J., Griffiths E. (Eds.). — Chichester: J. Wiley, 1999. — P. 1–26.
286. Javadi P., Buchman T. G., Stromberg P. E. et al. High-dose exogenous iron following cecal ligation and puncture increases mortality rate in mice and is associated with an increase in gut epithelial and splenic apoptosis // Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 32 (5). — P. 1178–1185.
287. Lagan A. L., Melley D. D., Evans T. W., Quinland G. J. Pathogenesis of the systemic inflammatory syndrome and acute lung injury: role of iron mobilization and decompartmentalization // Am. J. Lung Cell. Mol. Physiol. — 2008. — Vol. 294. — P. L161–L174.
288. Lyte M. Microbial endocrinology and infectious disease in the 21st century // Trends Microbiol. — 2004. — Vol. 12 (1). — P. 14–20.
289. Cosentino M., Marino F., Bombelli R. et al. Endogenous catecholamine synthesis, metabolism, storage and uptake in human neutrophils // Life Sci. — 1999. — Vol. 64 (12). — P. 975–981.

290. Flierl M. A., Rittirsch D., Nadeau B. A. et al. Phagocyte-derived catecholamines enhance acute inflammatory injury // Nature. — 2007. — Vol. 449 (7163). — P. 721–725.
291. Flierl M. A., Rittirsch D., Huber-Lang M. et al. Catecholamines — crafty weapons in the inflammatory arsenal of immune/inflammatory cells or opening Pandora's box? // Mol. Med. — 2008. — Vol. 14 (3–4). — P. 195–204.
292. Sandrini S. M., Shergill R., Woodward J. et al. Elucidation of the mechanism by which catecholamine stress hormones liberate iron from innate immune defense proteins transferrin and lactoferrin // J. Bacteriol. — 2010. — Vol. 192 (2). — P. 587–594.
293. Neale C. P., Freestone P. P., Maggs A. F. et al. Catecholamine inotropes as growth factor for *Staphylococcus epidermidis* and other coagulase-negative staphylococci // FEMS Microbiol. Lett. — 2001. — Vol. 194 (2). — P. 163–169.
294. Freestone P. P., Haigh R. D., Lyte M. Specificity of catecholamine-induced growth in *Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella enterica* and *Yersinia enterocolitica* // FEMS Microbiol. Lett. — 2007. — Vol. 269 (2). — P. 221–228.
295. Ratledge C., Dover L. G. Iron metabolism in pathogenic bacteria // Annu. Rev. Microbiol. — 2000. — Vol. 54. — P. 881–941.
296. Krewulak K. D., Vogel H. J. Structural biology of bacterial iron uptake // Biochim. Biophys. Acta. — 2008. — Vol. 1778 (9). — P. 1781–1804.
297. Forsberg C. M., Bullen J. J. The effect of passage and iron on the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* // J. Clin. Pathol. — 1972. — Vol. 25. — P. 65–68.
298. Steven L. Egg white protein // Comp. Biochem. Physiol. B. — 1991. — Vol. 100 (1). — P. 1–9.
299. Valenti P., Antonini G., von Hunolsten C. et al. Studies of the antimicrobial activity of ovotransferrin // Int. J. Tissue React. — 1983. — Vol. 5 (1). — P. 97–105.
300. Ahn D. U. Influence of zinc, sodium bicarbonate, and citric on the antimicrobial activity of ovotransferrin against *Escherichia coli* O157:H7 and *Listeria monocytogenes* in model system and ham // Poult. Sci. — 2008. — Vol. 87. — P. 2660–2670.
301. Abola J. E., Wood M. C., Chwen A. et al. // Saltman P., Hegenauer J. (Eds.) The biochemistry and physiology of iron. — Amsterdam: Elsevier Inc., 1982. — P. 27–34.
302. Ibrahim H. R. Insights into the structure-function relationship of ovalbumin, ovotransferrin and lysozyme // Yamamoto T., Juneja I. R., Hatta H., Kim M. (Eds.) Hen eggs: their basic and applied science. — Boca Raton, FL: CRC Press, 1997. — P. 37–56.
303. Corda R., Biddau P., Corrias A., Puxeddu E. Conalbumin in the treatment of acute enteritis in the infant // Int. J. Tissue React. — 1983. — Vol. 5 (1). — P. 117–123.
304. Машиковский М. Д. Лекарственные средства. — М.: Новая Волна, 2005. — 1200 с.
305. Ефремов В. В., Спиричев В. Б., Симакова Р. А. Витамины // Б. М. Э. — М.: Советская энциклопедия, 1976. — Т. 4. — С. 270–275.
306. Патент РФ 2339389.
307. Патент РФ 2132681.
308. Патент РФ 2116788.
309. Cooper R. G., Magwere T. Chloroquine: novel uses and manifestations // Indian. J. Med. Res. — 2008. — Vol. 127 (4). — P. 305–316.
310. Centers for disease control and prevention. Treatment for malaria, guidelines for clinicians 2006. — http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/clinicians2.htm.
311. Meinao I. M., Sato E. I., Andrade L. E. C. et al. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus // Lupus. — 1996. — Vol. 5 (3). — P. 237–241.
312. Augustijns P., Geusens P., Verbeke N. Chloroquine levels in blood during chronic treatment of patients with rheumatoid arthritis // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1992. — Vol. 42 (4). — P. 429–433.
313. Augustijns P., Verbeke N. Stereoselective pharmacokinetic properties of chloroquine and de-ethyl-chloroquine in humans // Clin. Pharmacokinetic. — 1993. — Vol. 24 (3). — P. 259–269.

314. Addi A.Y., Gustafsson L. L., Ericsson O., Hellgren U. Handbook of drugs for tropical parasitic infections. – 2nd ed. – London: Taylor and Francis Ltd, 1995. – 181 p.
315. Solomon V. R., Lee H. Chloroquine and its analogs: a new promise of an old drug for effective and safe cancer therapies // *Eur. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 625 (1-3). – P. 220-233.
316. Gonzalez M. A. Adding chloroquine to conventional treatment for glioblastoma multiforme // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 144 (5). – P. 337-343.
317. WO/2007/059372. Use of chloroquine to treat metabolic syndrome.
318. Karres I., Kremer J. P., Diet I. et al. Chloroquine inhibits proinflammatory cytokine release into human whole blood // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 274 (4). – P. R1058-R1064.
319. Yasuda H., Leelanavanichkul A., Tsunoda S. et al. Chloroquine and inhibition of Toll-like receptor 9, protect from sepsis-induced acute kidney injury // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2008. – Vol. 294 (5). – P. F1050-F1058.
320. Ertel W., Morrison M. H., Ayala A., Chaudry I. H. Chloroquine attenuates hemorrhagic shock-induced immunosuppression and decreases susceptibility to sepsis // *Arch. Surg.* – 1992. – Vol. 127 (1). – P. 75-76.
321. Hong Z., Jiang Z., Liangxi W. et al. Chloroquine protects mice from challenge with CpG ODN and LPS by decreasing proinflammatory cytokine release // *Int. Immunopharmacol.* – 2004. – Vol. 4 (2). – P. 223-234.
322. Bondeson J., Sundler R. Antimalarial drugs inhibit phospholipase A2 activation and induction of interleukin 1 beta and tumor necrosis factor alpha in macrophages: implications for their mode of action in rheumatoid arthritis // *Gen. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 30 (3). – P. 357-366.
323. Filippov A., Skatova G., Porotikov V. et al. Ca²⁺-antagonistic properties of phospholipase A2 inhibitors, mepacrine and chloroquine // *Gen. Physiol. Biophys.* – 1989. – Vol. 8 (2). – P. 113-118.
324. Loor F., Tiberghien F., Wenandy T. et al. Cyclosporins: structure-activity relationship for the inhibition of the human FPR1 formyl peptide receptor // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45 (21). – P. 4613-4628.
325. Yan P., Nanamori M., Sun M. et al. The immunosuppressant cyclosporin A antagonizes human formyl peptide receptor through inhibition of cognate ligand binding // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177 (10). – P. 7050-7058.
326. Huang H., Farley J. PP1 inhibitors depolarize Hermissenda Photoreceptors and reduce K⁺ currents // *J. Neurophysiol.* – 2001. – Vol. 86 (3). – P. 1297-1311.
327. Smaili S. S., Stellato K. A., Burnett P. et al. Cyclosporin A inhibits inositol 1, 4, 5-trisphosphate-dependent Ca²⁺ signals by enhancing Ca²⁺ uptake into the endoplasmic reticulum and mitochondria // *Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276 (26). – P. 23329-23340.
328. Snyder S. H., Sabatini D. M., Lai M. M. et al. Neural action of immunophilin ligands // *N. Trends Pharmacol. Sci.* – 1998. – Vol. 19 (1). – P. 21-26.
329. Walker G., Kunz D., Pignat W. et al. Suppression by cyclosporin A of interleukin 1 beta-induced expression of group II phospholipase A2 in rat mesangial cells // *Br. J. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 121 (4). – P. 787-793.
330. Gabryel B., Chalimoniuk M., Stolecka A. et al. Inhibition of arachidonic acid release by cytosolic phospholipase A2 is involved in the antiapoptotic effect of FK506 and cyclosporine A on astrocytes exposed to stimulated ischemia *in vitro* // *J. Pharmacol. Sci.* – 2006. – Vol. 102 (1). – P. 77-87.
331. Fan T.-P. D., Lewis G. P. Mechanism of cyclosporin A-induced inhibition of prostacyclinsynthesis by macrophages // *Prostaglandins.* – 1985. – Vol. 30 (5). – P. 735-747.
332. Dalkara T., Yoshida T., Irikura K., Moskowitz M. A. Dual role of nitric oxide in focal cerebral ischemia // *Neuropharmacol.* – 1994. – Vol. 33 (11). – P. 1447-1452.
333. Dawson V. L., Kizushi V. M., Huang P. L. et al. Resistance to neurotoxicity in cortical cultures from neuronal nitric oxide synthase-deficient mice // *J. Neurosci.* – 1996. – Vol. 16 (8). – P. 2479-2487.

334. Diaz-Ruiz A., Vergana P., Perez-Severiano F. et al. Cyclosporin-A inhibits constitutive nitric oxide synthase activity and neuronal and endothelial nitric oxide synthase expression after spinal injury in rats // *Neurochem.* – 2005. – Vol. 30 (2). – P. 245-251.
335. Diaz-Ruiz A., Vergana P., Perez-Severiano F. et al. Cyclosporin-A inhibits inducible nitric oxide synthase activity and expression after spinal cord injury in rats // *Neurosci. Lett.* – 2004. – Vol. 357 (1). – P. 49-52.
336. Crompton M., Ellinger H., Costi A. Inhibition by cyclosporin A of a Ca²⁺-dependent pore in heart mitochondria activated by inorganic phosphate and oxidative stress // *Biochem. J.* – 1988. – Vol. 255 (1). – P. 357-360.
337. Bernardi P., Broekemeier K. M., Pfeiffer D. R. Recent progress on regulation of the mitochondrial permeability transition pore: a cyclosporin-sensitive pore in the inner mitochondrial membrane // *J. Bioenerg. Biomembr.* – 1994. – Vol. 26 (5). – P. 509-517.
338. Reddy P. V. B., Pao K. V. R., Norenberg M. D. Inhibitors of the mitochondrial permeability transition reduce ammonia-induced cell swelling in cultured astrocytes // *J. Neurosci. Res.* – 2009. – Vol. 87 (12). – P. 2677-2685.
339. Hatton J., Rosbolt B., Empey P. et al. Dosing and safety of cyclosporine in patients with severe brain injury // *J. Neurosurg.* – 2008. – Vol. 109 (4). – P. 699-707.
340. Kunsch C., Medford R. M. Oxidative stress as a regulator of gene expression in the vasculature // *Circ. Res.* – 1999. – Vol. 85 (8). – P. 753-766.
341. Hsu H.Y., Wen M. N. Lipopolysaccharide-mediated reactive oxygen species and signaltransduction in the regulation of interleukin-1 gene expression // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277 (25). – P. 22131-22139.
342. Ali M. H., Schliedt S. A., Chandel N. S. et al. Endothelial permeability and IL-6 production during hypoxia: role of ROS in signal transduction // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 277 (5). – P. L1057-L1065.
343. De Froge L. E., Preston A. M., Takeuchi E. et al. Regulation of interleukin 8 gene expression by oxidant stress // *J. Biol. Chem.* – 1993. – Vol. 268 (34). – P. 25568-25576.
344. Kawaguchi Y., Tnaka H., Okada T. et al. The effects of ultraviolet A and reactive oxygen species on the mRNA expression of 72-kDa type IV collagenase and its tissue inhibitor in cultured human dermal fibroblasts // *Arch. Dermatol. Res.* – 1996. – Vol. 288 (1). – P. 39-44.
345. Brenneisen P., Briviba K., Wlaschek M. et al. Hydrogen peroxide (H₂O₂) increases the steady-state mRNA levels of collagenase/MMP-1 in human dermal fibroblasts // *Free Radic. Biol. Med.* – 1997. – Vol. 22 (3). – P. 515-524.
346. Morita-Fujimura Y., Fujimura M., Gasche Y. et al. Overexpression of copper and zinc superoxide dismutase in transgenic mice prevents the induction and activation of matrix metalloproteinases after cold injury-induced brain trauma // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2000. – Vol. 20 (1). – P. 130-138.
347. Schreck R., Alberman K., Baeuerle P. A. Nuclear factor kappa B: an oxidative stress-responsive transcription factor of eukaryotic cells // *Free Radic. Res. Commun.* – 1992. – Vol. 14 (4). – P. 221-237.
348. Schulze-Osthoff K., Los M., Baeuerle P. A. Redox signaling by transcription factor NF-kappa B and AP-1 in lymphocytes // *Biochem. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 50 (6). – P. 735-741.
349. Gorlach A., Berchner-Pfannschmidt U., Wortzlaw C. et al. Reactive oxygen species modulate HIF-1 mediated PAI-1 expression: involvement of the GTPase Rac1 // *Thromb. Haemost.* 2003. – Vol. 89 (5). – P. 926-935.
350. Bedogni B., Pani G., Colavitti R. et al. Redox regulation of cAMP-responsive element-binding protein and induction of manganous superoxide dismutase in nerve growth factor-dependent cell survival // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278 (19). – P. 16510-16519.
351. Landino L. M., Crews B. C., Timmons M. D. et al. Peroxynitrite, the coupling product of nitric oxide and superoxide, activates prostaglandin biosynthesis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1996. – Vol. 93 (26). – P. 15069-15074.

352. Go Y. M., Patel R. P., Maland M. C. et al. Evidence for peroxynitrite as a signaling molecule in flow-dependent activation of c-Jun N-terminal kinase // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 277 (4). — P. H1647-H1653.
353. Marnett L. J., Wright T. L., Crews B. C. et al. Regulation of prostaglandin biosynthesis by nitric oxide is revealed by targeted deletion of inducible nitric-oxide synthase // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275 (18). — P. 13427-13430.
354. Kang K. W., Choi S. H., Kim S. G. Peroxynitrite activates NF-E2-related factor 2/ antioxidant response element through the pathway of phosphatidylinositol 3-kinase: the role of nitric oxide synthase in rat glutathione S-transferase A2 induction // *Nitric Oxide.* — 2002. — Vol. 7 (4). — P. 244-253.
355. Platt D. H., Bartoli M., El-Remessy A. B. et al. Peroxynitrite increases VEGF expression in vascular endothelial cells via STAT3 // *Free Radic. Biol. Med.* — 2005. — Vol. 39 (10). — P. 1353-1361.
356. Плужников Н. Н., Гаїдар Б. В., Ченур С. В. Редокс-регуляция: фундаментальные и прикладные проблемы // *Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины: Научн. тр. НИИЦ (МБЗ) ГНИИИ ВМ МО РФ.* — Т. 4. — СПб., 2003. — С. 139-173.
357. Saiton M., Nishitoh H., Fujii M. et al. Mammalian thioredoxin is a direct inhibitor of apoptosis signal-regulating kinase (ASK) 1 // *EMBO J.* — 1998. — Vol. 17 (9). — P. 2596-2606.
358. Matsuzawa A., Saegusa K., Noguchi T. et al. ROS-dependent activation of the TRAF6-ASK1-p38 pathway is selectively required for TLR4-mediated innate immunity // *Nat. Immunol.* — 2005. — Vol. 6 (6). — P. 587-592.
359. Бакулина Л. С. Фармакологическая коррекция проявлений оксидативного стресса при гнойно-воспалительных заболеваниях среднего уха (клинико-экспериментальное исследование): Дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2002. — 259 с.
360. Giambellica M. S., Gende O. A. Hydrogen peroxide activates calcium influx in human neutrophils // *Mol. Cell. Biochem.* — 2008. — Vol. 399 (1-2). — P. 151-156.
361. Macarthur H., Westfall T. C., Riley D. P. et al. Inactivation of catecholamines by superoxide gives new insights on the pathogenesis of septic shock // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97 (17). — P. 9753-9758.
362. Плужников Н. Н., Чижа С. И., Юзвинкевич Л. С. и др. Оксидативный стресс. Фундаментальные и прикладные проблемы // *Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины: Научн. тр. НИИЦ (МБЗ) ГНИИИ ВМ МО РФ.* — Т. 2. — СПб., 2000. — С. 193-223.
363. Патент РФ 2281092.
364. Патент РФ 2167638.
365. Плужников Н. Н., Бакулина Л. С., Легеза В. И. и др. Некоторые аспекты антирадикальной защиты биомембран // *Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины: Научн. тр. НИИЦ (МБЗ) ГНИИИ ВМ МО РФ.* — Т. 4. — СПб., 2003. — С. 123-139.
366. Tesoriere L., Bongiorno A., Pintaudi A. M. et al. Synergistic interactions between vitamin A and vitamin E against lipid peroxidation in phosphatidylcholine liposomes // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1996. — Vol. 326 (1). — P. 57-63.
367. El Attar T. M., Lin H. S. Effect of retinoids and carotenoids on prostaglandins formation by oral squamous carcinoma cells // *Prostagl. Leukot. Essent. Fatty Acids.* — 1991. — Vol. 43 (3). — P. 175-178.
368. Redlich C. A., Rockwell S., Chung J. S. et al. Vitamin A inhibits radiation-induced pneumonitis in rats // *J. Nutr.* — 1998. — Vol. 128 (10). — P. 1661-1664.
369. Клебанов Г. И., Любичкий О. Б., Ильина С. Е. и др. Антиоксидантная активность ингибиторов свободнорадикальных реакций, используемых в перевязочном материале для лечения ран // *Биол. мед. фарм. хим.* — 2006. — № 52 (1). — С. 69-82.
370. Вержникова У. В., Шаломов И. И., Дорошенко Л. М. Применение препарата «мексидол» в интенсивной терапии пациентов с мультиорганной недостаточностью. *Бюлл. эксперимент. биол. мед.* — 2006. — Прил. 1. — С. 104-107.

371. Лукьянова Л. Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // *Бюлл. эксперимент. биол. мед.* — 1997. — № 124 (9). — С. 245-254.
372. Lagan A. L., Melley D. D., Evans T. W., Quiland G. J. Pathogenesis of the systemic inflammatory syndrome and acute lung injury: role of iron mobilization and decompartmentalization // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* — 2008. — Vol. 294 (2). — P. L161-L174.
373. Золотов Н. И., Смирнов Л. Д., Кузьмина В. И. и др. Производные 3-оксипиридина как ингибиторы протеолитических ферментов // *Хим.-фарм. журн.* — 1989. — № 23 (2). — С. 133-135.
374. Allured V. S., Collier R. J., Carrol S. F., Mc Kay C. J. Structure of exotoxin A Pseudomonas aeruginosa at 3.0-angstrom resolution // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1986. — Vol. 83 (5). — P. 1320-1324.
375. FitzGerald D., Norris R. E., Saclinger C. B. Receptor-mediated internalization of Pseudomonas toxin by mouse fibroblasts // *Cell.* — 1980. — Vol. 21 (3). — P. 867-873.
376. Кубишев В. К., Осадчук Т. В., Радавский Ю. Л. Фурин и его биологическая роль // *Укр. біохім. журн.* — 2007. — № 79 (6). — С. 5-18.
377. Thomas G. Furin at the cutting edge: from protein traffic to embryogenesis and disease // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* — 2002. — Vol. 3 (10). — P. 753-766.
378. Brandhuber B. J., Allured V. S., Falbel T. G., McKay D. B. Mapping the enzymatic active site of Pseudomonas aeruginosa exotoxin A // *Proteins.* — 2004. — Vol. 3 (3). — P. 146-154.
379. Rankin P. W., Jacobson E. L., Benjamin R. C. et al. Quantitative studies of inhibitors of ADP-ribosylation *in vitro* and *in vivo* // *J. Biol. Chem.* — 1989. — Vol. 264 (8). — P. 4312-4317.
380. Visek W. J. Arginine needs, physiological state and usual diets. A reevaluation // *J. Nutr.* — 1986. — Vol. 166 (1). — P. 36-46.
381. Boger R. H. The pharmacodynamics of L-arginine // *J. Nutr.* — 2007. — Vol. 137 (6). — P. 1650S-1655S.
382. Carrico C. J., Meakins J. L., Marshall C. J. et al. Multiple-organ-failure syndrome. *Arch. Surg.* 1986. — Vol. 121 (2). — P. 196-208.
383. MacFie J., O'Boyle C., Mitchell C. J. et al. Gut origin of sepsis: a prospective study investigating association between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity // *Gut.* — 1999. — Vol. 45 (2). — P. 223-228.
384. Yang T. C., Zhang S. W., Sun L. N. et al. Magnolol attenuates sepsis-induced gastrointestinal dysmotility in rats by modulating inflammatory mediators // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14 (48). — P. 7353-7360.
385. Galeazzi F., Haapala E. M., van Rooijen N. et al. Inflammation-induced impairment of enteric nerve function in nematode-infected mice is macrophage dependent // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2000. — Vol. 278 (2). — P. G259-G265.
386. Lodato R. F., Khan A. R., Zembowicz M. J. et al. Roles of IL-1 and TNF in the decreased ileal muscle contractility induced by lipopolysaccharide // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 1999. — Vol. 276 (6). — P. G1356-G1362.
387. Overhaus M., Togel S., Pezzone M. A., Bauer A. J. Mechanisms of polymicrobial sepsis-induced ileus // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2004. — Vol. 287 (3). — P. G685-G694.
388. Eskandari M. K., Kalff J. C., Billiar T. R. et al. LPS-induced muscularis macrophage nitric oxide suppresses rat jejunal circular muscle activity // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 1999. — Vol. 277 (2). — P. G478-G486.
389. De Winter B. Y., van Nassauw L., de Man J. G. et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of sepsis ileus in mice // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2005. — Vol. 17 (2). — P. 2151-2161.
390. Ritter C., Andrades M. E., Reinke A. et al. Treatment with N-acetylcysteine plus deferoxamine protects rats against oxidative stress and improves survival in sepsis // *Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 32 (2). — P. 342-349.

391. Громова О. А. Витамин В₅ (Пантотеновая кислота) // Практика педиатра. — 2005. — Vol. <http://medi.ru/doc/j01050936.html>
392. Satoh Y., Habara Y., Ono K., Kanno T. Carbamylcholine- and catecholamine-induced intracellular calcium dynamics of epithelial cells in mouse ileal crypts // *Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 108 (5). — P. 1345-1356.
393. Ayabe T., Wulff H., Darmoul D. et al. Modulation of mouse Paneth cell alpha-defensin secretion by mKCa1, a Ca²⁺-activated, intermediate conductance potassium channel // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277 (5). — P. 3793-3800.
394. Oke S. L., Tracey K. J. From CNI-1499 to the immunological homunculus: physiology of the inflammatory reflex // *J. Leukoc. Biol.* — 2008. — Vol. 83 (3). — P. 512-517.
395. Bustin M. Regulation of DNA-dependent activities by the functional motifs of the high-mobility-group chromosomal proteins // *Mol. Cell. Biol.* — 1999. — Vol. 19 (8). — P. 5237-5246.
396. Wang H., Bloom O., Zhang M. et al. HMGB-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice // *Science.* — 1999. — Vol. 285 (5425). — P. 248-251.
397. Andersson U., Tracey K. J. HMGB1 in sepsis // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 35 (9). — P. 577-584.
398. Yang H., Wang H., Czura C. J., Tracey K. J. The cytokine activity of HMGB1 // *J. Leukoc. Biol.* — 2005. — Vol. 78 (1). — P. 1-8.
399. Ulloa L., Batliwalla F. M., Andersson U. et al. High mobility group box chromosomal protein 1 as a nuclear protein, cytokine, and potential therapeutic target in arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2003. — Vol. 48 (4). — P. 876-881.
400. Ulloa L. The vagus nerve and the nicotinic anti-inflammatory pathway // *Nat. Rev. Drug Disc.* — 2005. — Vol. 4 (8). — P. 673-684.
401. Lotze M. T., Tracey K. J. High-mobility group box 1 protein (HMGB-1): nuclear weapon in the immune arsenal // *Nat. Rev. Immunol.* — 2005. — Vol. 5 (4). — P. 331-342.
402. Ulloa L., Tracey L. J. The «cytokine profile»: a code for sepsis // *Trends Mol. Med.* — 2005. — Vol. 11 (2). — P. 56-63.
403. Scaffidi P., Misteli T., Bianchi M. E. Release of chromatin protein HMGB-1 by necrotic cells triggers inflammation // *Nature.* — 2002. — Vol. 418 (6894). — P. 191-195.
404. Rovere-Querini P., Capobianco A., Scaffidi P. et al. HMGB-1 is an endogenous immune adjuvant released by necrotic cells // *EMBO Rep.* — 2004. — Vol. 5 (8). — P. 825-830.
405. Watanabe T., Kubota S., Nagaya M. et al. The role of HMGB-1 on the development of necrosis during hepatic ischemia and ischemia/reperfusion injury in mice // *J. Surg. Res.* — 2005. — Vol. 124 (1). — P. 59-66.
406. Wang H., Bloom O., Zhang M. et al. HMGB-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice // *Science.* — 1999. — Vol. 285 (5425). — P. 248-251.
407. Gardella S., Andrei C., Ferrera D. et al. The nuclear protein HMGB-1 is secreted by monocytes via non-classical, vesicle-mediated secretory pathway // *EMBO Rep.* — 2002. — Vol. 3 (10). — P. 995-1001.
408. Ulloa L., Ochani M., Yang H. et al. Ethyl pyruvate prevents lethality in mice with established lethal sepsis and systemic inflammation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2002. — Vol. 99 (19). — P. 12351-12356.
409. Ulloa L., Fink M. P., Tracey K. J. Ethyl pyruvate protects against lethal systemic inflammation by preventing HMGB-1 release // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2003. — Vol. 987. — P. 319-321.
410. Wang H., Liao H., Ochani M. et al. Cholinergic agonists inhibit HMGB-1 release and improve survival in experimental sepsis // *Nat. Med.* — 2004. — Vol. 10 (11). — P. 1216-1221.
411. Liu S., Stolz D. B., Sappington P. L. et al. HMGB-1 is secreted by immunostimulated enterocytes and contributes to cytomix-induced hyperpermeability of Caco-2 monolayers // *Am. J. Physiol. — Cell. Physiol.* 2005. — Vol. 290 (4). — P. C990-C999.
412. Jiang W., Li J., Gallowitsch-Puerta M. et al. The effects of CpG DNA on HMGB1 release by murine macrophage cell lines // *J. Leukoc. Biol.* — 2005. — Vol. 78 (4). — P. 930-936.

413. Crouser E. D., Shao G., Julian M. W. et al. Monocyte activation by necrotic cells is promoted by mitochondrial proteins and formyl peptide receptors // *Crit. Care. Med.* — 2009. — Vol. 37 (6). — P. 2000-2009.
414. Tang D., Shi Y., Kang R. et al. Hydrogen peroxide stimulates macrophages and monocytes to actively release HMGB1 // *J. Leukoc. Biol.* — 2007. — Vol. 81 (3). — P. 741-747.
415. Abraham E., Arcaroli J., Carmody A. et al. Cutting edge: HMGB-1 as a mediator of acute lung inflammation // *J. Immunol.* — 2000. — Vol. 165 (5). — P. 2950-2954.
416. Kim J. Y., Pork J. S., Strassheim D. et al. HMGB-1 contributes to the development of acute lung injury after hemorrhage // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* — 2005. — Vol. 288 (5). — P. L958-L965.
417. Sappington P. L., Yang R., Yang H. et al. HMGB-1 B box increases the permeability of Caco-2 enterocytic monolayers and impairs intestinal barrier function in mice // *Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 123 (3). — P. 790-802.
418. Zetterström C., Bergman T., Rynnel-Dagöö B. et al. High mobility group box chromosomal protein 1 (HMGB1) is an antibacterial factor produced by human adenoid // *Pediatr. Res.* — 2002. — Vol. 52 (2). — P. 148-154.
419. Grover A., Taylor J., Trout J. et al. Mycobacterial infection induces the secretion of high mobility group box 1 (HMGB-1) protein // *Cell. Microbiol.* — 2008. — Vol. 10 (6). — P. 1390-1404.
420. Ueno T., Ikeda T., Ikeda K. et al. HMGB-1 as a useful prognostic biomarker in septic-induced organ failure in patients undergoing PMX-DHP // *J. Surg. Res.* — 2009. — Vol. PMID 20338589.
421. Mantell L. L., Parrish W. R., Ulloa L. HMGB-1 as a therapeutic target for infectious and inflammatory disorders // *Shock.* — 2006. — Vol. 25 (1). — P. 4-11.
422. Kwon W. Y., Suh G. J., Kim K. S. et al. Glutamine attenuates acute lung injury by inhibition of high mobility group box protein-1 // *Brit. J. Nutr.* — 2010. — Vol. 103 (6). — P. 890-898.
423. Calandra T., Spiegel L. A., Metz C. N., Bacula R. Macrophage migration inhibitory factor is critical mediator of the activation of immune cells by exotoxin of gram-positive bacteria // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1998. — Vol. 95 (19). — P. 11383-11388.
424. Calandra T., Echtenacher B., Roy D. L. et al. Protection from septic shock by neutralization of macrophage migration inhibitory factor // *Nat. Med.* — 2000. — Vol. 6 (2). — P. 164-170.
425. Brenner T., Rosenhagen C., Steppan J. et al. Redox responses in patients with sepsis: high correlation of thioredoxin-1 and macrophage migration inhibitory factor plasma levels. *Mediat. Inflamm.* 2010. — Vol. ID 985614.
426. Lee H. J., Ruskin G., Hussain E. et al. Lung as source of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in septic shock // *Chest.* — 2007. — <http://meeting.chestplua.org/cgi/content/abstract/132/4/5536>
427. Calandra T., Roger T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity // *Nat. Rev. Immunol.* — 2003. — Vol. 3 (10). — P. 791-800.
428. Mitchell R. A., Liao H., Chesney J. et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) sustains macrophage proinflammatory function by inhibiting p53: regulatory role in the innate immune response // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2002. — Vol. 99 (1). — P. 345-350.
429. Xie B., Wang F., Shen X. et al. Does macrophage migration inhibitory factor function as a switch in sepsis circulation? // *Internet J. Med. Update.* — 2008. — Vol. 3 (2). — P. 40-45.
430. Van Cromphaut S. J., Vanhorebeek I., Van den Berghe G. Glucose metabolism and insulin resistance in sepsis // *Curr. Pharm. Des.* — 2008. — Vol. 14 (19). — P. 1887-1899.
431. Carlson G. L. Insulin resistance in human sepsis: implications for the nutritional and metabolic care of the critically ill surgical patients // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* — 2004. — Vol. 86 (2). — P. 75-81.
432. Bernhagen Calandra T., Mitchell R. A. et al. MIF is pituitary-derived cytokine that potentiates lethal endotoxemia // *Nature.* — 1993. — Vol. 356 (6448). — P. 765-759.

433. *Chaisavaneeyakorn S., Lucchi N., Ottoro C. et al.* Immunohistological characterization of macrophage migration inhibitory factor expression in *Plasmodium falciparum*-infected placentas // *Infect. Immun.* – 2005. – Vol. 73 (6). – P. 3287–3293.
434. *Matsunaga J., Sinha D., Solano F. et al.* Macrophage migration inhibitory factor (MIF) – its role in catecholamine metabolism // *Cell. Mol. Biol.* – 1999. – Vol. 45 (7). – P. 1035–1040.
435. *Cooke G., Armstrong M. E., Donnelly S. C.* Macrophage migration inhibitory factor (MIF), enzymatic activity and the inflammatory response // *Biofactors.* – 2009. – Vol. 35 (2). – P. 165–168.
436. *Плужников Н. Н., Пиотровский Л. Б., Ченур С. В.* Тиол-дисульфидные превращения в рецепции полипептидных молекул: взгляд токсиколога // *Актуальные вопросы профилактики и терапии интоксикаций.* – СПб.: Астерион, 2005. – С. 90–101.
437. *Lang C. H.* Sepsis-induced insulin resistance in rat is mediated by a beta-adrenergic mechanism // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 1992. – Vol. 263 (4). – P. 703–711.
438. *Senter P. D., Al-Abed Y., Metz C. N. et al.* Inhibition of macrophage migration inhibitory factor (MIF) tautomerase and biological activities by acetaminophen metabolites // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol. 99 (1). – P. 144–149.
439. *Cohen J.* Recent developments in the identification of novel therapeutic targets for the treatment of patients with sepsis and septic shock // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 35 (9). – P. 690–696.
440. *Rittirsch D., Flierl M. A., Ward P. A.* Harmful molecular mechanisms in sepsis // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – Vol. 8 (10). – P. 776–787.
441. *Parrish W. R., Gallowitsch-Puerta M., Czura C. J., Tracey K. J.* Experimental therapeutic strategies for severe sepsis: mediators and mechanisms // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2008. – Vol. 1144: 210–236.
442. WO/2009/085180.
443. *Al-Abed Y., Dabideen D., Aljabari B. et al.* ISO-1 binding to the tautomerase active site of MIF inhibits its pro-inflammatory activity and increases survival in severe sepsis // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280 (44). – P. 36541–36544.
444. US Patent application 20090318509.

Подписано в печать 07.09.2012 г.

Формат бумаги 70×100/16.

Бумага офсетная. Гарнитура SchoolBookC.

Печать офсетная. Уч.-изд. л. 23,8. Усл. печ. л. 24,7

Тираж 300 экз. Заказ №

Санкт-Петербург, Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова

191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.

Отпечатано в типографии ООО «Бизнес Принт СПб.»