



Научно-исследовательский клинический институт педиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Влияние пребиотиков на иммунную систему

А.И. Хавкин

Адрес для переписки: Анатолий Ильич Хавкин, gastropedclin@gmail.com

Питание – сложный многокомпонентный процесс, обеспечивающий большинство жизненно важных потребностей организма. Известно, что компоненты пищи влияют на иммунный ответ. Это особенно важно в детском возрасте, когда происходит интенсивное формирование механизмов иммунной защиты. Ключевую роль в развитии и функционировании иммунной системы пищеварительного тракта, в которой сосредоточено почти две трети всех иммунокомпетентных клеток, играют микрофлора и пребиотики. Понимание роли пребиотиков в формировании иммунной системы и соответствующая коррекция ежедневного рациона – первый шаг на пути профилактики и лечения многих заболеваний.

Ключевые слова: пребиотики, пробиотики, иммунная система

Правильное питание – гарантия нормального развития иммунной системы

Питание – сложный процесс поступления, переваривания, всасывания и усвоения в организме нутриентов, необходимых для удовлетворения энергетических и пластических потребностей организма, в том числе регенерации клеток и тканей, регуляции различных функций. Правильное питание служит гарантией нормального развития иммунной системы. Это особенно важно в ранние периоды жизни ребенка, когда еще не сформированы механизмы защиты от инфекций, повышена проницаемость кишечного барьера, имеет место незрелость отдельных звеньев врожденного иммунитета, начинается микробная колонизация кишечника. Микрофлора ребенка приобретает черты микрофлоры взрослого человека количественно к двум-трем годам, функционально – к 10–12.

Недостаточное питание, дефицит отдельных микро- или макрокомпонентов питательных веществ повреждают иммунную систему, что приводит к снижению сопротивляемости инфекционным заболеваниям. В то же время повышенное потребление некоторых питательных веществ или качественные изменения в макрокомпонентах вызывают количественные изменения в иммунном ответе и сопротивляемости инфекциям [1].

Так, белково-энергетическая недостаточность приводит к подавлению функции вилочковой железы, лимфоцитов, селезенки; общей и иммунной энергии (гипогаммаглобулинемии, снижению уровня Т-лимфоцитов, продукции интерферонов, замедленному хемотаксису фагоцитов, недостаточности фагоцитоза). Недостаток углеводов вызывает нарушение функций фагоцитарной системы, недостаток жиров – снижение процессов регенерации, дерматиты.

Большое число нарушений ассоциировано с витаминной недостаточностью. Дефицит витамина В₁ – причина нарушения хемотаксиса фагоцитов, В₂ – лимфопении, В₆ и В₁₂ – лимфопении, снижения гормональной активности тимуса, синтеза иммуноглобулинов, фолиевой кислоты, Е, D и С – нарушения фагоцитоза и бактерицидной активности фагоцитов, А и каротинов – процессов дифференциации и пролиферации Т-лимфоцитов, апоптоза иммуноцитов.

Важную роль в иммунном ответе играет недостаток макро- и микроэлементов, таких как цинк (недостаточная продукция цинк-тимозина – причина подавления Т-клеточной реактивности), медь (угнетение системы гуморального иммунитета: снижение содержания и антиоксидантных свойств церулоплазмينا), кальций (активизация клеток иммунной системы), селен (защита иммунокомпетентных клеток от окислительного стресса, активация Т-лимфоцитов и завершение фагоцитарных реакций) [1, 2].

Ключевую роль в развитии и функционировании иммунной системы пищеварительного тракта, в которой сосредоточено более 70% всех иммунокомпетентных клеток, играют микрофлора и пищевые факторы, обеспечивающие в значительной степени ее нормальное функционирование, – пребиотики. Бактериальное сообщество пищеварительного тракта воздействует на организм хозяина по-разному [1, 3]. Состав и активность кишечной микрофлоры управляются внутренними и внешними факторами.



При этом рацион питания – наиболее важный экзогенный фактор, действующий на микробную экологию кишечника. Вместе с тем целенаправленное манипулирование микробиотой кишечника с помощью диеты все еще ограничено. Кроме того, вследствие значительной урбанизации общества из рациона питания стали исчезать дикорастущие и низкодходные культуры, которые 80–100 лет назад были постоянными компонентами рациона. Плоды, корни, листья растений, ранее входившие в рацион, сегодня стали экзотическими и даже попали в разряд лекарственных средств. Календулу, крапиву, лист березы, горец птичий (спорыш), дягиль, родиолу розовую, тимьян использовали для приготовления салатов; девясил, душицу, мелиссу, ромашку, тысячелистник – для приготовления супов. Из одуванчика и боярышника варили варенье, а из зверобоя, иссопа, шалфея готовили приправу для мяса и рыбы. Из лопуха, листьев мать-и-мачехи, яснотки варили кашу или делали пюре. И проблема не в том, каких блюд нет сегодня в нашем рационе, а в том, какие биологически активные вещества перестали поступать в наш организм.

Пребиотики – важнейший компонент рационального питания

Важнейшим компонентом рационального питания являются пребиотики – соединения, относящиеся к классу низкомолекулярных углеводов: поли- и дисахариды, олигосахариды. Пребиотики не перевариваются в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и в толстом кишечнике, избирательно стимулируют рост и/или метаболическую активность полезной микрофлоры [4]. До рождения ребенка его ЖКТ не населен бактериями. В момент рождения происходит быстрая колонизация кишечника бактериями, входящими в состав интестинальной и вагинальной микрофлоры матери. В результате формируется сложное сообщество микроорганизмов, состоящее из бифидобактерий, лактобацилл, энтеробактерий,

клубридий и грамположительных кокков. Впоследствии состав микрофлоры меняется под воздействием факторов окружающей среды, важнейшим из которых является питание ребенка.

У детей, находящихся только на грудном вскармливании, в составе кишечной микрофлоры преобладают бифидобактерии. У детей, находящихся на искусственном вскармливании, состав кишечной микрофлоры более разнообразен и содержит бифидобактерии и бактерии в равных пропорциях. «Минорными» компонентами кишечной микрофлоры у детей, находящихся на естественном вскармливании, являются лактобациллы и стрептококки; у детей на искусственном вскармливании – стафилококки, кишечная палочка и клубридии [5].

При введении в рацион твердой пищи у детей, находящихся на естественном вскармливании, количество бифидобактерий в толстом кишечнике уменьшается. В возрасте 12–24 месяцев у большинства детей состав и количество анаэробных микроорганизмов в толстом кишечнике приближаются к таковым взрослых людей. Микрофлора взрослого человека представлена в основном анаэробами – бактероидами, бифидобактериями, эубактериями, клубридиями, стрептококками, кишечной палочкой и лактобациллами. Преобладание бифидобактерий в составе интестинальной микрофлоры детей, находящихся на грудном вскармливании, объясняется наличием в женском молоке определенных компонентов. Однако механизм этого явления до конца не изучен. Считается, что бифидогенный эффект способны оказывать такие компоненты молока, как молочная сыворотка и лактоферрин. Кроме того, доказано, что бифидогенными веществами являются олигосахариды грудного молока, которые представляют собой вторую по количеству углеводную фракцию молока после лактозы [1, 6, 7].

Грудное молоко содержит около 1 г на 100 мл нейтральных олигосахаридов и около 0,1 г на 100 мл

кислых олигосахаридов. То есть олигосахариды присутствуют в женском молоке примерно в таких же количествах, как и белки. Сегодня известно более 100 различных олигосахаридов. Некоторые из них имеют высокую молекулярную массу и обладают сложной структурой [6, 8].

Скелет олигосахаридной молекулы представлен соединенными остатками лактозы (Гал-Глю-). При добавлении еще одного лишнего остатка лактозы образуются три различные по изомерной структуре галактозил-лактозные молекулы (галактоолигосахариды). Более крупные молекулы олигосахаридов образуются при добавлении к остатку лактозы галактозил-N-ацетилглюкозамина. Следовательно, одним из основных свойств олигосахаридов является большое количество галактозы в молекуле. Олигосахариды грудного молока не расщепляются ферментами верхних отделов ЖКТ и достигают толстого кишечника в неизменном виде, выполняя функции пребиотиков и являясь субстратом для роста бифидобактерий [1].

Один из способов повышения бифидогенности смесей для искусственного вскармливания – добавление в них пребиотиков-олигосахаридов [3, 4]. Поскольку олигосахариды грудного молока – очень сложные по строению молекулы, искусственные смеси с пребиотиками не содержат точно таких же компонентов, которые входят в состав женского молока. Однако олигосахариды в составе смесей подбираются так, чтобы по массе и размерам максимально соответствовать олигосахаридам грудного молока.

В составе молекулы олигосахаридов женского молока преобладают остатки галактозы. Именно поэтому основной компонент пребиотиков смесей – галактоолигосахариды. Они состоят из цепочки галактозных остатков, к концу которой присоединен остаток глюкозы. В цепочке галактозных остатков от одного до шести звеньев. Мономерные остатки соединены главным образом бета-1-4- и бета-1-6-связями. Галактоолигоса-

медиа



хариды получают путем гидролиза лактозы с помощью фермента бета-галактозидазы (лактазы).

Фруктоолигосахариды (олигофруктоза), которые также могут включаться в качестве пребиотика в детскую смесь, представляют собой цепочку линейных олигосахаридов, состоящую из бета-1,2-гликозилированных остатков фруктозы. На конце этой цепочки может быть присоединена одна молекула глюкозы. Степень полимеризации фруктозного каркаса различна. Средняя степень полимеризации равна 10.

Олигосахариды способны выполнять основную функцию благодаря тому, что не расщепляются ферментами верхних отделов ЖКТ и достигают толстого кишечника в неизменном виде. Там они подвергаются процессу бактериальной ферментации за счет анаэробных процессов. Олигосахариды подвергаются гидролизу бактериальными ферментами с образованием более мелких частиц, которые затем захватываются бактериальной клеткой и подвергаются дальнейшему метаболизму с образованием определенного количества энергии (кДж) и некоторых конечных продуктов [6].

При ферментации олигосахаридов образуются молочная кислота и короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). Считается, что именно эти вещества воздействуют на консистенцию кала и частоту актов дефекации. Известно, что рН кала у детей, находящихся на грудном вскармливании, ниже, чем у детей, находящихся на искусственном вскармливании. Именно благодаря высокой кислотности кала подавляется рост потенциально патогенных микроорганизмов.

Олигосахариды оказывают дозозависимый бифидогенный эффект. При их добавлении в смеси для искусственного вскармливания уменьшается рН кала и характеристики стула приближаются к таковым у детей, находящихся на грудном вскармливании. При добавлении пребиотиков в смеси для искусственного вскармливания можно не только индуциро-

вать правильное развитие кишечной микрофлоры, как в случае кормления пребиотиками с рождения, но и изменить сложившийся состав кишечной микрофлоры. Еще один представитель пребиотиков – пищевые волокна. Это гетерогенная группа полисахаридов, в основном растительного происхождения. Наиболее известны из них целлюлоза и гемицеллюлоза. К пищевым волокнам относятся также хитин, хитозан, пектины, камеди, слизи, лигнин. Некоторые авторы причисляют к ним аминоксахара грибов и ракообразных и даже неперевариваемые белки. Между тем классические пищевые волокна – крупномолекулярные полимеры глюкозы или фруктозы, содержащиеся в растениях и составляющие основу их клеточных стенок [1, 3, 6].

Пищевые волокна подразделяются на растворимые и нерастворимые, перевариваемые и неперевариваемые. В растениях содержатся оба типа волокон, хотя нерастворимые и неперевариваемые, как правило, преобладают. К растворимым пищевым волокнам относятся камеди, пектины, гемицеллюлоза, которые в значительных количествах содержатся в овсе, ячмене, горохе и некоторых овощах, например картофеле. К нерастворимым – лигнин, целлюлоза, некоторые виды гемицеллюлозы и пектинов. Особенно богаты волокнами нерафинированные злаки. Перевариваемые волокна подвергаются гидролизу ферментативными системами микроорганизмов в толстой кишке, а неперевариваемые выводятся в неизменном виде.

Рафинизация значительно снижает долю пищевых волокон в рационе. Содержание волокон в неочищенных злаковых, орехах, бобовых выше, чем в очищенных. Технологические процессы, применяемые сегодня в пищевой промышленности, оставляют чрезвычайно мало пищевых волокон в конечном продукте.

Целлюлоза представляет собой неразветвленный полимер глюкозы, образованный 1–4-связями между мономерами. Молекула состоит из десятков тысяч мономеров,

и целлюлоза растений может различаться по длине цепи, а также по химическим и физическим свойствам. *Гемицеллюлоза* является полимером глюкозы, арабинозы, глюкуроновой кислоты и ее метилового эфира. Как и целлюлоза, разные варианты гемицеллюлозы неоднородны по своим физико-химическим свойствам.

Камеди – разветвленные полимеры глюкуроновой и галактуроновой кислот, к которым присоединены остатки арабинозы, маннозы, ксилозы, а также соли магния и кальция.

Слиз представляют собой разветвленные сульфатированные арабиноксиланы.

Пектины – полимеры галактуроновой и гиалуриновой кислот. Пектиновые вещества входят в состав клеточных стенок и межклеточного вещества высших растений.

Лигнин является полимерным остатком древесины после ее перколяционного гидролиза, который проводится для выделения целлюлозы и гемицеллюлозы.

Альгинаты – соли альгиновых кислот, в большом количестве содержащихся в бурых водорослях, молекула которых представлена полимером полиуроновых кислот. Содержание пищевых волокон в продуктах различно. В средних количествах (1–1,9 г/100 г продукта) они содержатся в моркови, сладком перце, петрушке (как в корне, так и в зелени), редьке, репе, тыкве, дыне, черносливе, апельсине, лимоне, бруснике, фасоли, гречневой и перловой крупах, ржаном хлебе. Их содержание в чесноке, клюкве, красной и черной смородине, черноплодной рябине, ежевике, овсяной крупе, хлебе из белково-отрубной муки выше (2–3 г/100 г продукта). В наибольших количествах (более 3 г/100 г продукта) пищевые волокна содержатся в укропе, кураге, клубнике, малине, чае (4,5 г/100 г), овсяной муке (7,7 г/100 г), пшеничных отрубях (8,2 г/100 г), сушеном шиповнике (10 г/100 г), жареном кофе в зернах (12,8 г/100 г), овсяных отрубях (14 г/100 г).

Примером рафинированного продукта может служить раствори-



мый кофе, в котором в отличие от исходного продукта пищевых волокон нет вохро.

Одним из широко распространенных в природе пребиотиков является инулин. Степень его полимеризации изменяется от 2 до 60 мономерных структур в составе одной молекулы (в среднем молекула инулина – цепочка из 30–35 остатков фруктозы в фуранозной форме). Он содержится в цикории, луке-порее (содержание инулина 3–10%), репчатом луке (2–6%), спарже (1–30%), бананах (0,3–0,7%). Инулин входит в состав злаковых растений, таких как пшеница и рис (1–4%).

В процессе гидролиза инулина ферментом инулазой образуется олигофруктоза (также обладающая пребиотическими эффектами и используемая в качестве биологически активной добавки, компонента витаминных или синбиотических препаратов) и конечный продукт D-фруктоза, которая принимает участие в бактериальном метаболизме.

Подсчитано, что среднестатистический европеец ежедневно с пищей получает от 4 до 17 г фруктоолигосахаридов.

В настоящее время российскими специалистами разработан целый ряд продуктов для детей раннего возраста, обогащенных инулином. Среди них как адаптированные формулы, так и продукты прикорма. Особого внимания заслуживают продукты «ФрутоНяня».

Детям старше четырех месяцев, получающим продукты прикорма, можно включать в рацион питания сухие молочные каши «ФрутоНяня», обогащенные пребиотиками, – гречневую или рисовую. Малышам старше пяти месяцев, уже знакомым с прикормом, подойдут нектар из моркови, яблок и малины «ФрутоНяня» с инулином и нектар из моркови, персиков и яблок «ФрутоНяня» с инулином, а также сухие каши «ФрутоНяня» – овсяная с молоком, персиками, обогащенная пребиотиками, и овсяная с молоком, сливами, обогащенная пребиотиками.

Для детей старше шести месяцев, склонных к запорам, рекомен-

дованы жидкие молочные каши «ФрутоНяня», обогащенные инулином и улучшающие пищеварение. Эффективность жидких каш «ФрутоНяня» клинически доказана результатами исследования, проведенного в НИИ питания РАМН. Отличительной особенностью этих продуктов является жидкая консистенция, позволяющая кормить ребенка из бутылочки. Жидкие каши «ФрутоНяня» могут заменить часть молочных продуктов рациона малыша [5, 9].

Физиологические эффекты пищевых волокон

Пищевые волокна как представители класса пребиотиков обладают многочисленными физиологическими эффектами, что определяет их значение для нормального функционирования организма в целом и стимуляции моторики ЖКТ в частности:

- ✓ удерживают воду, влияя тем самым на осмотическое давление в просвете ЖКТ, электролитный состав кишечного содержимого и массу фекалий, увеличивая их объем и вес;
- ✓ формируя гелеобразные структуры, препятствуют рефлюксам, в том числе гастроэзофагеальному;
- ✓ способствуют опорожнению желудка и увеличивают скорость пассажа кишечного содержимого;
- ✓ характеризуются высокой адсорбционной способностью, чем объясняется их детоксицирующее действие; адсорбируют желчные кислоты и уменьшают их всасывание, с одной стороны, регулируют объем пула желчных кислот в организме, с другой – оказывают гипохолестеринемический эффект;
- ✓ влияют на катионный обмен, оказывают и антиоксидантный эффект;
- ✓ регулируют состав кишечной микрофлоры. Утилизация перерабатываемых пищевых волокон, поступающих в кишечник, реализуется микрофлорой толстой кишки, которая получает энергетический и пластический материал [1]. КЦЖК, образу-

ющиеся в результате активности микрофлоры, необходимы для нормального функционирования эпителия толстой кишки. Нормальный состав микрофлоры и нормальное функционирование колоноцитов обеспечивают физиологические процессы в толстой кишке и ее нормальную моторику;

- ✓ оказывают непосредственный ингибирующий эффект на прикрепление патогена к клеточным рецепторам, ограничивая колонизацию и пролиферацию.

Механизм воздействия пребиотиков на иммунную систему

Воздействие пребиотиков на иммунную систему реализуется двумя путями. Во-первых, опосредованно через стимуляцию пролиферации и активизации метаболической активности сахаролитической микрофлоры. Второй путь – прямое влияние на неспецифическую иммунную защиту. Пребиотики воздействуют на Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor, TLR), которые также способны распознавать микробные липополисахаридные структуры и активировать эволюционно древний сигнальный трансдуктивный путь, участником которого является ядерный фактор каппа В (nuclear factor kappa B, NF- κ B), активирующий синтез провоспалительных цитокинов. У человека идентифицировано 13 генов, кодирующих синтез TLR. Они обнаружены на макрофагах, дендритных клетках, эозинофилах, тучных клетках, естественных киллерах, Т- и В-лимфоцитах, интестинальных эпителиоцитах. Пребиотики воздействуют на TLR аксонов дендритных клеток, выходящих в полость кишки. TLR обусловлены генетически, в небольших количествах обнаруживаются уже при рождении ребенка, и только после контакта с микрофлорой количество рецепторов увеличивается [1].

Впоследствии дендритные клетки передают переработанный антиген (микробный или олигосахаридный) в комплексе с молекулой МНС2 на Т- и В-лимфоциты и продуциру-

недидия



ют набор цитокинов. В результате развивается адаптивный иммунный ответ по первому типу (созревают цитотоксические Т-лимфоциты, убивающие микроорганизмы) или по второму типу (созревают плазматические клетки, которые продуцируют антитела, связывающие микроорганизмы) [1].

Суточная потребность в пищевых волокнах

Точная суточная потребность в пищевых волокнах для человека не установлена. Предполагается, что взрослый человек должен в течение суток употреблять 20–35 г пищевых волокон. Европейец в среднем употребляет около 13 г пищевых волокон в сутки. Академия наук США предложила норму потребления пищевых волокон из расчета 14 г на 1000 ккал (15 г для годовалого ребенка),

комитет по питанию Американской академии педиатрии – 0,5 г на килограмм массы тела (5 г), Российское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов – возраст ребенка + 5–10 г в сутки (6–11 г/сут). Отсутствие пищевых волокон в диете может приводить к ряду патологических состояний. Наиболее очевидна связь дефицита пищевых волокон с развитием запоров. С дефицитом пищевых волокон в пище связывают развитие ряда заболеваний и состояний, таких как рак толстой кишки, синдром раздраженного кишечника, запоры, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет, ожирение, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, варикозное расширение и тромбоз вен нижних конечностей. Однако в большинстве случаев эта связь не доказана.

Заключение

Пищевые волокна не являются только балластными веществами, как трактовалось ранее, и должны присутствовать в рационе как взрослого, так и ребенка. Из-за особенностей диеты и большого количества высокорафинированных продуктов наблюдается дефицит пищевых волокон, с которым отчасти связывают более высокую частоту ряда заболеваний и состояний в странах Европы и Северной Америки. Соответствующая коррекция диеты – основная составляющая профилактики и лечения многих заболеваний. В рационе ребенка и взрослого обязательно должны присутствовать овощи и фрукты, введение которых уже на первом году жизни в виде пюре способствует профилактике нарушений моторики кишечника, аллергии, поствакцинальных осложнений [1, 8, 10]. ✪

Литература

1. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. М., 2006.
2. Хромова С.С., Шкопоров А.Н., Ефимов Б.А. и др. Микрофлора кишечника и механизмы иммунорегуляции // Вопросы детской диетологии. 2005. Т. 3. № 1. С. 92–96.
3. Хавкин А.И. Принципы подбора диетотерапии детям с функциональными нарушениями пищеварительной системы // Детская гастроэнтерология. 2010. Т. 7. № 3.
4. Salminen S., Bouley C., Boutron-Ruault M.C. et al. Functional food science and gastrointestinal physiology and function // Br. J. Nutr. 1998. Vol. 80. Suppl. 1. P. S147–1471.
5. Конь И.Я., Сафронова А.И., Абрамова Т.В. и др. Каши с инулином в питании детей раннего возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012. № 3. С. 106–110.
6. Хавкин А.И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей грудного возраста и их диетологическая коррекция // Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Союз педиатров России. М., 2010. С. 39–42.
7. Osborn D.A., Sinn J.K. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. № 4. CD006475.
8. Hyman P.E., Milla P.J., Benninga M.A. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler // Gastroenterology. 2006. Vol. 130. № 5. P. 1519–1526.
9. Хавкин А.И. Запоры у детей: проблемы и решения // Вопросы детской диетологии. 2013. Т. 11. № 2. С. 48–53.
10. Stark P.L., Lee A. The microbial ecology of the large bowel of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life // J. Med. Microbiol. 1982. Vol. 15. № 2. P. 189–203.

Impact of prebiotics on immune system

A.I. Khavkin

Research clinical institute of pediatrics of Pirogov Russian national research medical university

Contact person: Anatoly Ilyich Khavkin, gastropedclin@gmail.com

Nutrition is considered as a multi-component process that supplies body with components necessary for the most of vital functions. It is known that dietary components influence on immune response. It has a special importance in childhood, when mechanisms of immune defense system undergo robust development. A key role in development and functioning of the immune system in GI tract harboring approximately two thirds of all immune competent cells is accounted for by microflora and prebiotics. An understanding of a role for prebiotics in formation of immune system and application of appropriate correction of daily diet represent the first step on route to prophylaxis and treatment of numerous diseases.

Key words: prebiotics, probiotics, immune system