

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ**

«УТВЕРЖДАЮ»

**Председатель научно-технического
совета министерства здравоохранения**

_____ **Ш.К.Атаджанов**

«_____» _____ **2024 г.**

**Зиёда Тахировна Махмудова
Дилдора Саидмуратовна Кушаева**

**ФОРМИРОВАНИЕ ГАРМОНИЧНОГО ПСИХОСОМАТИЧЕСКОГО
СТАТУСА ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА НА ОСНОВЕ
РАЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ И МИКРОБИОЦЕНОЗА
КИШЕЧНИКА**

ТАШКЕНТ 2024

УДК: 616.831-008.64-036.12:+616.13-007.17-092

Авторы:

Д.м.н. доцент кафедры неврологии ТашИУВ З.Т. Махмудова

К.м.н. доцент кафедры гистологии и медицинской биологии Ташкентского государственного стоматологического института Д.С.Кушаева

Рецензенты:

Доц. каф. неврологии и физиотерапии ТГСИ д.м.н. Раимова М.М.

Доц. кафедры медицинской биологии и гистологии Ташкентского медицинского академии, к.м.н.: Собирова Д.Р.

З.Т.Махмудова, Д.С.Кушаева

Формирование гармоничного психосоматического статуса детей раннего возраста на основе рационального питания и микробиоценоза кишечника: монография / З.Т.Махмудова – Ташкент: ТДСИ 2024. – 163 с.

В монографии рассмотрены вопросы влияющие на формирование гармоничного психосоматического статуса детей раннего возраста на основе рационального питания и микробиоценоза кишечника. Автором обобщены результаты собственных исследований, а также данные современных отечественных и зарубежных публикаций. Книга предназначена для неврологов и врачей других специальностей, интересующихся проблемой цереброваскулярных заболеваний.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ЖКТ – желудочно – кишечный тракт
СНГ – Содружество Независимых Государств
СД – сахарный диабет
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
КС – кесарево сечение
ЦНС – центральная нервная система
ИФА – иммуноферментный анализ
ШЭР – шероховатый эндоплазматический ретикулум
НЭСС – надэпителиальный слизистый слой
ШИК реакция – реакция Шифф-йодная кислота
SIgA – секреторный иммуноглобулин А
IgM – иммуноглобулины класса М
MAG – моноацилглицерол
IgG – иммуноглобулины класса G
SDS – среднее сигмальное отклонение
AMP – иммуноферментный анализ
IAP - ингибиторы белков апоптоза
Ang4 – ангиопоэтинподобный 4
Lps – липополисахарид связывающий белок
ЕС – энтерохромаффинные клетки
ECL – энтерохромаффиноподобные клетки
ЭЭГ – электроэнцефалография

ПРЕДИСЛОВИЕ

К настоящему времени в результате многочисленных исследований установлены структурно-функциональные нарушения органов и систем, которые возникают при нерациональном, несбалансированном питании. Они постепенно вызывают нарушение механизмов адаптации, регуляции гомеостаза и, как следствие, нарушение структуры и функций многих внутренних органов. Такие параметры как качество и количество употребляемого многообразия пищи сформировались в процессе эволюции, в силу образования детерминирования процессов перестройки и сохранения постоянства состава на всех уровнях организации организма.

В связи с этим актуальным является выявление структурных механизмов деятельности функциональных систем организма в норме и при несбалансированном питании, что часто наблюдается в различных слоях населения и становится причиной заболеваний многих органов и систем, которые анатомически не связаны между собой, однако интегрированы и участвуют в приспособительных процессах и регуляции гомеостаза.

Процесса перестройки и контроля постоянства внутреннего статуса организм было посвящено множество научных трудов исследователями как отечественного так и заграничного происхождения. (Бернар Клод, Бергаланфи, Павлов И.П., Ухтомский Н.Н., Анохин П.К., Судаков К.В., Серов В.В., Давыдовский И.В., Уголев А.М., Климов П.К., Саркисов Д.С., Юнусов А.Ю., Зуфаров К.А и другие). Благодаря изучению как клинического так и экспериментального вида, ученые смогли установить главные принципы организованности и работоспособности при оптимальном статусе, при благоприятных условиях среды, работоспособность в критических условиях органов и систем.

Основное исследование было направлено на выявление структурно-функционального строения системы ЖКТ при условиях грудного и адаптивного питания, для детей в постнатальный период, а также поражений инфекционного и не инфекционного типа, ЯБ и процесса воспалительного

характера, вмешательства хирургического профиля, влиянии добавок пищевого типа и тд.

Стоит отметить, что наравне с проведенными процессами изучение физиологии системы ЖКТ по качественному и количественному принципу было написано множество научных работ, в то время как исследований, направленных на изменение строения и работоспособности данных органов практически нет. Отмечается малая численность научных работ посвященных базовому структурному строению, процессам и этапам восстановления системы ЖКТ, процесса подстраивания и контроля внутренних систем под внешние и внутренние факторы, хотя воздействие агрессоров отмечается даже в процессе приема пищи, и при наличии нарушения процессов адаптации отмечается изменения в биоценозе ЖКТ, поступление которых по большей части происходит посредством нутриентов и необходимы для оптимального переваривания пищи.

Данное явление послужило основанием для осуществления процедур морфологического и морфометрического типа лимфоидных структур слизистых слоев тонкого кишечника при употреблении несбалансированного питания белкового типа. Определение механизмов осуществления структурно функциональных процессов приспособления и контроля постоянства внутренней среды, даст базу для создания эффективных методов введения сбалансированного питания и исправление погрешностей в случаях нарушения.

Однако, не до конца расшифрованы морфологические эквиваленты работы органов ЖКТ при различных видах питания и состояниях микробиоценоза кишечника.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Нутрициология на современном этапе

Не обращая внимания на непрерывное повышение среднего значения длительности жизни населения Республики Узбекистан, его значения стоят немного ниже относительно стран Восточной Азии и Европы. Главными факторами летального исхода в нашей стране являются патологии ЖКТ, онкологические патологии, патологии, характеризующие дисфункцию процессов питания.

Стоит отметить повышение доли смертности за последние несколько лет. Есть вероятность, что данное явление имеет связь с повышением доли лиц пожилого возраста с наличием патологий, требующих проведения высокотехнологических исследований, а также в силу повышения воздействия внешних факторов и повышения встречаемости патологий, причиной которых является несбалансированное питание [12; с.11-19].

В том числе тенденция увеличения детской заболеваемости в структуре адаптационных и психосоматических нарушений так же не теряет свою актуальность [12; с.11-19].

Впервые в 1886 году F. Escherich, изучил микробиоту кишечника и дал описание *Bacterium coli commune*. В ходе исследований в 1908 году исследователем Мечниковым И.И. была доказана роль бактерий кишечной локализации для статуса здоровья и продолжительности жизни человека [2–4].

Первый раз такой диагноз как «Дисбактериоз кишечника», был предложен в 1916 г А. Нисселем. Новые технологий в области молекулярной генетики дали возможность распознать множество видов бактерий, которые не могут быть культивированы [5].

Эубиоз кишечника – это оптимальное соотношение нормальной кишечной микробиоты [1, 13]. Исходя из этого дисбиоз кишечника (ДК) является переменной качественного и численного состава флоры, которая

проявляется снижением либо отсутствием тех бактерий, которые в норме присутствуют и наличием доминанции флоры, которой быть не должно [14].

Для отметки всего генетического материала микрофлоры человека, был принят термин «микробиом», и в дальнейшем в 2008 году на базе имеющихся данных был основан многосторонний проект «Микробиом человека», функция которого заключалась в декодировании геномов микроорганизмов флоры человека.

Последние несколько десятков лет, ученые всего мира тщательно исследуют флору человека. Достижениями данной отрасли являются создание новых молекулярно-генетических способов. Исследованием инновационных течений «ОМИК» разработаны техники для исследования флоры: геномики, метаболомики, транскриптомики, эпигеномики, протеомики, посредством которых получается распознать тот или иной человеческий ген, тем самым распознавая функцию, а также обменные, биохимические и защитные стимуляторы и ингибиторы, выделяемые бактериальной флорой по отношению к организму-хозяину [1.2].

Подытоживая, человеческий организм можно смело назвать суперорганизмом, так как в его состав входят системы взаимодополняющих организмов, в число которых входят как бактерии, так и простейшие, регуляция которых осуществляется посредством Quorum sensing. Численность всех микроорганизмов человека превышает 1 триллион, а их масса составляет в среднем 2500-3000 грамм.

Разбор информации процессов дешифровки генов 16S рРНК 395 групп, имеющих филогенетическую предрасположенность, доказала, что в составе всех микроорганизмов насчитывается порядка 17 семейств, 45 родов и более 500 видов бактерий, большая часть из которых являются анаэробами и имеют встречаемость относительно аэробов как 1000 к 1. Стоит отметить, что суммарная численность геномов микробиоты составляет около 400 тыс., в то время как данные показатели человека составляют 25 тыс. [3].

Микрофлора каждого ареала организма имеет свои особенные параметры и сильно отличается от флоры другой локализации на уровне геномов. Бактерии, являющиеся главенствующими, представляют собой всего 18 видов и встречаются в каждом организме, 57 видов лишь в 90% случаев и 75 видов выявляется у каждого второго человека [3].

Выписка препаратов пребиотического ряда осуществляется, основываясь на содержании бактериальной флоры и их различием у детей и взрослых [3].

Стоит отметить, что 90% всех представителей бактерий относятся к 2м наиболее крупным группам таким как Bacteroidetes и Firmicutes [6–8]. Следует помнить, что бактерии группы Lactobacillus и Bifidobacterium являются немногочисленными [5].

На сегодняшний день не имеется возможности определить точную роль синергии человека и бактерий, однако наличие тесной синергии в процессах питания были установлены [7–9].

В силу того, что постоянные бактерии обитают в областях пристеночной слизи, состав бактерий мукозального слоя имеет вариацию. При условиях того, что пристеночные и стеночные бактерии имеют радикально отличие, они имеют тесную взаимосвязь в процессе которого осуществляется обмен флоры и формирование индивидуальных показателей нормальной флоры организма. Данная флора организма имеет важное значение и влияет на показатели защитных механизмов человека, процессов обмена макро- и микроэлементов [6, 10, 11], оптимизирует процессы обмена газов кишечника и восстановительные процессы слизистого слоя, в также вырабатывают витамины, стимулируют синтез ферментов кишечника, отвечающих за процессы переваривания и детоксикации, активации деятельности лимфоцитов и т.д. [12].

Также имеются данные о роли микрофлоры в процессах созревания клеток кишечного эпителия, протекции слизистых оболочек и образовании местной невосприимчивости, наличие которых являются базовыми

оптимальными условиями для оптимальной рабочей деятельности организма человека [12].

Препараты пробиотиков имеют в своем составе живую флору кишечника и при условии правильного подбора дозировки приводит к оптимизации микрофлоры организма, что ведет к улучшению всех вышеизложенных процессов [70, 23; с.16-24].

Пробиотики обладают детоксикационным эффектом, который достигается посредством нейтрализации токсинов, выделяемых патогенными штаммами клостридий, эшерихий, а также вибрионов холеры [70, 23; с.16-24].

В ходе множества исследований было выявлено снижение выделения натрия и воды, а также синтеза цАМФ в кишечнике лиц с наличием острой диареи инфекционной природы в силу приема препаратов пробиотиков [70, 23;].

S. Resta Lenert и K. Barrett доказали, что *L. acidophilus* и *S. thermophilus* не оказывают влияния на процессы секреции кишечника напрямую, но снижают ее посредством экспрессии токсинов кишечника.

Бактерии пробиотического ряда обладают свойствами повышать скорость процессов адгезии. Данные бактерии закрепляются на слизистой оболочке эпителия посредством гликоконъюгированных рецепторов, что дает возможность для дальнейшей колонизации и защиты от заселения патогенной флоры. Максимальные показатели адгезивной способности были выявлены у пробиотиков штамма *L. rhamnosus* GG, *B. lactis* BB12 [110; с.132–137].

Стоит отметить, что процессы адгезии имеют более высокие значения при совместном применении LGG и BB12, что говорит об их синергических отношениях, и дает доказательную базу для назначения препаратов данных штаммов одновременно. Положительное действие процесса адгезии бактерий было доказано в ходе исследования колонизации Caco-2, тем самым вызвав ряд изменений положительного характера [68; с.664–671]:

- повышение прочности клеточной мембраны кишечного эпителия в силу повышения активности генов, отвечающих за тропомиозин ТМ-5 и выделение актина;
- повышение образования и насыщения фосфором окклюдиновых протеинов в локации межклеточных десмосом;
- повышение образования муцина в силу повышенной экспрессии генов MUC2, MUC3 и MUC5;
- повышение процессов образования и активации рецепторов, отвечающих за фактор роста эпителия EGF;

Все изложенные выше процессы, способствуют повышению защитных свойств слизистой оболочки кишечника на всех уровнях.

На сегодняшний день бактериями, отвечающими за защитные механизмы и относящихся к пребиотикам, являются лактобактерии *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. Casei*, а также бактерии, которые встречаются у новорожденных *B. lactis* BB12, *B. Longum* [].

Кроме всего перечисленного имеются данные, которые доказывают, что кишечная микрофлора имеет эффективное влияние на психологические и физические аспекты здоровья посредством взаимосвязи «мозг – кишечник – микрофлора» [46, 47].

На сегодняшний день остается неизвестным эффект, оказываемый микрофлорой на биоритмы сна и бодрствования. Есть предположение о влиянии секрета микрофлоры на данные процессы. По утверждению исследователей, некоторые микроорганизмы кишечника рода *Bacteroidetes* [48], *Actinobacteria* и *Firmicutes* [49] продуцируют гамма-аминомасляную кислоту являющийся нейромедиатором, обеспечивающим оптимальный сон (продолжительность и количество пробуждений) [50]. Бактерии из рода *Corynebacterium* имеют возможность продуцировать серотонин, которых являются промежуточной формой мелатонина, который в свою очередь обеспечивает оптимизацию циркадных ритмов [51]. Имеется информация, что жирные кислоты с короткой цепью, образуемые микрофлорой кишечника,

оказывают влияние на мозг, а именно: повышают протекторные показатели гематоэнцефалического барьера, стимулируют нейротрансмиссию, оказывают эффект на питание нервной ткани на различных уровнях, тем самым улучшая показатели памяти [52-54].

Развитие детей раннего возраста является основой здоровья, обучения и поведения на протяжении всей жизни человека, включающее их сенсорно-двигательные, социально-эмоциональные и речевые/когнитивные способности [2].

Данные подтверждающие значительный рост в общей популяции числа психосоматических расстройств и жалоб у детей доказывают актуальность этой проблемы. По степени распространенности они являются преобладающими среди общего числа неинфекционных болезней детского и подросткового возраста [2].

В данной возрастной категории встречаемость психосоматической патологии составляет до 70% от числа всех детей, которые обращаются в детские поликлиники, при этом отмечаются до 10% случаев психосоматические жалобы без ясных физиологических причин [6, 7, 8].

Частыми причинами обращения родителей за помощью к медицинским работникам является сон, имеющий малую продолжительность, частые пробуждения, в процессе которых отмечаются двигательные беспокойства и активность. Беспокойный сон отмечается у 15-25% младенцев [5]. Так как для ребенка сон является необходимым элементом роста – в процессе отмечается повышение пластических процессов, не удивительно что его длительность варьируется от 16 до 17 часов в сутки [8]. Стоит отметить, что, нарушения процесса сна у детей отмечается в среднем в 33% случаях [48].

В последние годы значительно возрос интерес к проблемам сна у детей, появилось новое научное направление по изучению физиологии и патологии сна – сомнология [1, 2]. Эта проблема имеет прогностическое значение у лиц детского возраста в первые 12 месяцев жизни, так как оказывает эффект на дальнейшее физическое, психическое и когнитивное развитие [13, 14].

Это объясняется тем, что при наличии нехватки сна в ночное время отмечаются такие отклонения как дисфункция гормональной и метаболических систем, развитие ожирения, понижение защитных показателей, дисфункция когнитивного развития, нехватка внимания, а также проблемы поведенческого характера [4].

Знание отделов мозга человека является фундаментальным для медицины сна, так как имеются отделы, которые контролируют циркадные циклы «сон-бодрствование», а также неврологические, физиологические и нейрохимические аспекты сна [13], имеют различный контроль соматического и висцерального вида в различные этапы сна [6].

Это позволяет предположить, что сон влияет на формирование нервной системы ребенка посредством внутренней поддержки, в силу регистрации осцилляций ЭЭГ, которые обнаруживаются в процессе сна [6]. Стоит сделать акцент на понтогеникуло-окципитальные волны, а также волнам Дельта и веретенам сна. Данный вид внутренней стимуляции оказывает эффект на клеточную дифференцировку, переходы нейронов, образование отростков дендритных клеток, а также образования нейросетей и контроля естественной гибели клеток. [9].

Из современных методов диагностики показателей сна лиц детского возраста наиболее часто применяемым является ЭЭГ, а также исследования дыхательной системы и ССС. Данные исследования дают возможность выявить истинные причины беспокойного сна у детей причиной которой может являться отсутствие дыхания на фоне обструкции, развитие инсомнии и парасомнии [15].

1.2. Особенности психосоматического статуса в виде ритмов сна-бодрствования у ребёнка в раннем постнатальном онтогенезе с проявлениями на ЭЭГ.

Сон – это процесс активного характера, в течении которого идет активное участие системы синхронизирующего типа, находящиеся в

продолговатом мозге, варолиевом мосту, в локации преоптического региона гипоталамуса, ядрах зрительного бугра, таламокортикальной системе [77; с.131-138].

В организации бодрствования и стадий сна активно участвуют следующие нейромедиаторы: серотонин, норэпинефрин, АЦХ, ГАМК, а также нейробелки [126; с.1257-1263]. Во время сна происходит уникальный цикл, в процессе которого отмечается пополнение энергетического запаса ЦНС, а также осуществляется процесс образования протеина, РНК, гормона роста [113; с.197-219].

Данные Jones et al., 2008 указывают на то, что во время сна снижается количество синаптических связей до базового уровня, который усиливается во время бодрствования, по-видимому, сон обеспечивает клеточный гомеостаз, во время сна повышается экспрессия молекул, которые участвуют в синаптической реорганизации [113].

Однако во время сна нейроны должны синхронно срабатывать, что объясняется тем, что обеспечивается необходимость переноса памяти в различные области коры, в частности это происходит между гиппокампом и зрительной корой [115; с.331-332].

По мнению В.В. Вязовского (2009), бодрствование связано с обучением, усиливанием долгосрочного потенцирования, увеличением глутаматергических синапсов, процессов с неустойчивой потребностью в энергии, при этом во время сна только прочные соединения остаются нетронутыми, снижается потребность в энергии до уровней, необходимых для поддержания критически необходимых цепей, уменьшение числа работающих синапсов увеличивает соотношение сигнал/шум для остальных соединений, улучшая производительность.

Экспериментально было доказано, при ингибции быстрой фазы сна у животных на ранних этапах жизни приводят к повышению склонности к развитию поведенческой дисфункции и нарушениям сна, в силу которых

отмечается понижение массы мозга и повышение гибели клеток нервной системы [105; с.876-879].

По теории индивидуального развития, экспрессия REM-фазы сна в неонатальный период, обеспечивает дальнейшее оптимальное развитие ЦНС [99; с.1-11].

Ведущий сомнолог I. Oswald [109; с.893-897] пришел к заключению, что во время естественного сна в организме восстанавливается энергетический «резервный» потенциал клеток, в период медленного сна реализуются анаболические процессы всего организма, это в дальнейшем получило своё подтверждение.

Большинство исследователей считают, что для интенсификации восстановительных процессов в нервной ткани способствует фаза быстрого сна [22; с.29-33, 58; с.65-76].

Многочисленные нарушения цикла бодрствование-сон (ЦБС) являются основными доклиническими признаками патологии ЦНС [6].

Вместе с тем, что все изменения соматовегетативных показателей во время сна и бодрствования обеспечиваются в основном динамичными сдвигами в активности ЦНС. ЦНС становится определяющим фактором для развития сна, а именно, уровни биоэлектрической активности мозга отражают фазы и стадии ЦБС. [28; с.514-531]

Одной из наиболее распространенных версий появления ЭЭГ является фиксация медленных перемен в потенциале клеток, входящих в состав коры больших полушарий (глиальных, нервных), которое развивается благодаря нейромедиаторам и нейтродуляторам. Наличие симметрических колебаний ЭЭГ волн удаленных участков коры головного мозга осуществляется посредством кортико-кортикальных связей горизонтального типа [34; с.5-19, 36; с.5-14].

На общем рисунке ЭЭГ отмечается ритмичное колебание имеющей фиксированную частоту и силу (ритм). Самый простой метод выделения ритмов основывается на вычислении общей картины ЭЭГ в процессе

чередования сна и бодрствования. В период данных смен состояний отмечается наличие таких волн активности как альфа-, бета-, тета- и дельта-ритмы.

На протяжении первых 12 месяцев жизни ребенка отмечаются такие перемены качественного характера как исчезновение *tracé alternant* на втором месяце жизни, и образование сонных веретен, которые ассоциируются со второй стадией спокойного сна, а также отмечается более отчетливая кривая ЧСС на этапах спокойного и активного сна. По достижению 5-ти месяцев периоды спокойного сна по структуре и продолжительности становятся почти как у взрослых людей. Повышение длительности ЦНС в фазу спокойного сна оказывает влияние на все аспекты данной фазы, главным образом на медленно-волновую активность. Активность медленных волн отмечается на ЭЭГ каждые 100 минут [114; с.130-133]. Для детей данного возраста имеется возможность зарегистрировать два элемента волны ЭЭГ: первая длительностью в 50 минут зависит от текущего цикла сна, вторая проявляется на ЭЭГ каждые 100 минут и является волной медленного типа.

Процесс погружение в сон начинается с этапа медленного сна, который имеет 4 фазы глубины сна. Первая фаза является поверхностной, в то время как четвертая самой глубокой. Первая фаза медленного сна является низковольтажной ЭЭГ, комбинированной периодичностью, в процессе которой отмечается главенство тета-активности, частота волн имеет низкие значения относительно состояния бодрствования. На первой стадии отмечается вращательные движения глазных яблок. Данная стадия является переходным этапом в завершение сна или в глобальное телодвижение.

Вторая стадия медленного сна содержит два явления ЭЭГ: наличие веретен сна и комплекса-К. Регистрация комплексов К является случайной и может возникнуть как реакция на внешние раздражители, в составе данного комплекса отмечается наличие сонных веретен.

Третья и четвертая фаза медленного сна характеризуется регистрацией высоковольтажных волн типа Дельта (0.5-2 Гц). Именно по этой причине эти

фазы были объединены в стадию медленно-волнового сна в силу частой и короткой экспрессии нейронов.

На второй и медленно-волновой стадии отмечается покой глазных яблок, мышечный тонус имеет низкие значения, равные статусу бодрствования. На ЭЭГ отмечаются различия между быстрой и медленно-волновой фазами сна – малые показатели вольтажа и смещенная периодичность (в частности тета-волн, имеющих форму зубцов пилы) подобны статусу бодрствования. Данные факты подтверждают, что на этапе быстрого сна головной мозг продолжает свою активность.

В стадии медленного сна констатируют элементы тонических и физических этапов. Тонические элементы медленного сна имеют главенство и ассоциируются с отсутствием мышечного тонуса, и покоем глазных яблок. Физические элементы быстрого сна ассоциируются с активностью глазных яблок, наличие случайных подергиваний, отсутствием ритмичности в сердечном и дыхательном цикле [116; с.21-29].

Нормативное психосоматическое развитие ребенка возможно только при удовлетворении потребностей, которое проявляется в оптимальном взаимодействии матери с ребенком, обмене положительными эмоциями, аффилиации, формировании чувства безопасности и т.д., [84; с.187, 37; 279 с.]. (мать ребенок). Однако нарушение положительного эмоционального отношения матери может привести к искажению развития ребенка во всех сферах, которые проявляются такими психосоматическими расстройствами, как нарушения сна, пищевого поведения, болевыми симптомами [20; 294 с., 48].

По данным разных авторов, среди пациентов-детей с функциональными (психосоматическими) нарушениями общее число составляет от 16 до 68%(мать ребенок).

Согласно классификации С. А. Кулакова, к психосоматическим расстройствам младенческого возраста относят колики третьего месяца жизни, метеоризм, срыгивание, анорексию грудного возраста, приступы

нарушения дыхания, спастический плач, нарушение сна, раннюю бронхиальную астму, внезапную смерть младенца [20; с. 294].

Основным методом оценки функционального состояния мозга считается электроэнцефалография (ЭЭГ). По началу задачей ЭЭГ был контроль лечения и прогнозирования эпилепсии. В последующим ЭЭГ давал оценку ритмогенеза (электрогенеза) развивающегося мозга. Третьим подходом в трактовке данных в условиях реанимации и интенсивной терапии ЭЭГ является количественный (математический) анализ, который расширяет возможности оценки паттернов в цикле сон бодрствование и даёт возможность прогнозирования последствий гипоксии и ишемии [84; с.187].

Есть данные сообщающие, что начало электрического цикла сон-бодрствование, выявленное на ЭЭГ, является важным определяющим прогностическим фактором у новорожденных с неврологическим риском [15; с.241-245, 48].

Часто используются полиграфические каналы (не ЭЭГ), к ним относятся: канал дыхания (грудной электрод), глазные движения (окулографический канал) и электрокардиограмма. Эти параметры имеют значение в определении состояния сознания (бодрствование, активный сон, спокойный сон) и для исключения артефактов [37; 279 с.].

1.3 Возрастные особенности ЭЭГ сна и бодрствования у детей раннего возраста

По мере протекания первых трех месяцев после рождения при условии доношенности, у ребенка отмечается смена ЭЭГ с неонатального к младенческому. На данном этапе ЭЭГ начинает выделять четыре стадии фазы медленного сна подобно взрослым, где отмечается снижение длительности быстрого сна. У детей, родившихся в срок и без каких-либо патологий при наступлении 3-4 недель в фазе медленного сна отмечается высоковольтная ЭЭГ, имеющая низкую частоту. По прошествии четырех недель с момента рождения отмечается наличие рудиментарного веретена сна, которая

регистрируется в возрасте 8-12ти недель у большей части младенцев [125; с.236-243].

Веретена сна образуются как итог ритмичной активности деятельности таламокортикальных и таламических нейронов ретикулярного типа, именно по этой причине перемены веретен сна в ранний период жизни является маркером таламокортикальных путей, а также процесса образования их миелиновой прослойки и созревания дендроцитов [89; с.528-538].

Снижение встречаемости веретен сна отмечается у младенцев при наличии патологий, несущих угрозы жизни [14]. Наличие патологий веретен сна отмечается у лиц с наличием умственных дефектов, например, при синдроме Дауна [14].

По прошествии полугода с момента рождения у большего числа младенцев отмечается наличие трех этапов, которые характерны для фазы медленного сна взрослого человека: первая и вторая стадия, а также стадия медленных волн сна.

К окончанию 12ти месяцев жизни сон ребенка имеет возможность точно разделять ФБС и ФМС, подобно взрослому организму. Показатели ЭЭГ и полисомнограммы приближаются к картине взрослого человека в как в период сна, так и в период бодрствования.

По прошествии 12ти месяцев жизни соотношение тихого сна имеет сильное изменение. Одним из таких изменений является повышение длительности спокойного сна с 5ти часов (в период новорожденности) до семи часов в сутки по окончанию первого года жизни. Также стоит отметить снижение активного сна в данный период с 5ти часов до 90 минут в сутки, в то время как длительность неопределенного сна меняется с 3х до 1 часа в сутки (рис. 6) [61; с.1-38].

Единовременное снижение проявления активного сна отмечается более спокойный периоды активного сна, данные изменения отмечаются в период с 10 до 12 недель, в то время как эпизоды начала сна по типу активного сна могут отмечаться у здоровых младенцев даже в 6-8 месяцев []. Данные

перемены являются маркерами процесса созревания ЦНС. Стоит отметить, что младенцы имеющих патологии несущих угрозу жизни в возрасте с 6ти недель до 3х месяцев засыпают в фазе быстрого сна. Данное проявления интерпретируется как итог наличия задержек в развитии ЦНС с наличие дефекта в работоспособности мозга.

По прошествию 3-4 месяцев с момента рождения отмечается более длительного нахождения в состоянии бодрствования, что позволяет осуществлять взаимодействие с окружающей его обстановкой, что влечет за собой образование новых навыков. Данный возраст характерен прекращением общих актов действия в период активного сна [72].

В силу перемены в соотношения спокойного и активного сна ребенка, отмечается снижение общих показатели необходимого сна для ребенка. Для детей, родившихся в срок, отмечается снижение с 13-16 часов в период новорожденности до 10 часов к окончанию первого года жизни ребенка [10; с.196-208].

Длительность сна и дифференцировка активного и спокойного периодов является индивидуальной. Индивидуальные особенности востребованности сна сохраняются на протяжении всего детства, что говорит о генетической предрасположенности [87; с.302-307, 83; с.866-870].

В течении первого года жизни устанавливается точная дифференцировка дневного и ночного сна. Снижение продолжительности активного сна имеет место быть в силу наличия снижения эпизодов данной фазы в дневной период времени, в то время как длительность активного сна имеет меньшие значения имеет незначительные изменения.

Также стоит отметить то, что суммарное время спокойного сна имеет небольшое снижение в дневной период и повышается в ночное время. С четырех месяцев отмечается динамика к началу более длительных периодов спокойного сна в первой половине ночного времени, в то время как этапы активного сна еще не акцентируются в конце ночного периода времени подобно взрослым.

Стоит выделить такую закономерность – показатели спокойного сна образуются в процессе индивидуального развития в более поздний промежуток времени относительно показателей активного сна, но в то же время спокойный сон достигает взрослого состояния много быстрее относительно активного сна [14].

Полидисмонографическое изучение детей в первые 12 месяцев жизни доказывают уменьшение случаев пробуждения в ночной период времени по прошествии трех месяцев и повышения непрерывного сна. Процессе взросления ребенка отмечается большая потребность ночного сна относительно дневного. У лиц детского возраста образуется консолидация сна, которая отражается в длительности периода ночного сна [127; с.268-274].

Стоит отметить сохранения актов пробуждения в ночной период времени в 20-30% случаев в первые 3 года жизни, что приводит к беспокойству родителей [31; с.449-473, 104; с.1263-1276].

Организация слаженного ночного сна у ребенка имеет место быть в силу множества факторов, в число которых входит и поведение родителей. Повышенный акцент на сне ребенка и бессмысленные вмешательства приводят к частому дробному сну.

По мере формирования ночного сна, отмечается понижение необходимого количества сна, завершается нужна в дневном сне, доля детей, которые спят днем, количество эпизодов и длительность дневного сна имеет потомное уменьшение 52; с.1568-1577].

По прошествии 2 лет у детей формируется лишь один эпизод сна в дневное время, в то время как к 7 годам данный сон прекращает быть актуальным.

Контроль биологических ритмов организма осуществляется посредством специальных клеток типа пейспекера, локализация которых находится в супрахиазматическом ядре передних отделов гипоталамуса и ассоциируются с цикличность длительностью чуть больше 24 часов. Данный внутренний пейсмекер обеспечивает симметрию внутренних ритмов с

окружающей средой, наличие которого обеспечивает адекватный ответ на циклы день-ночь. Супрахиазмальное ядро контролирует время длительность процессов сна и бодрствования, данное ядро обеспечивает более легкий переход ко сну в ночное время и предотвращает его наступление в дневной период времени. Данное явление носит название «процесс С».

Исследование возрастных особенностей электрических потенциалов головного мозга является главным условием для прогресса в сфере развития теоретического и базового образования работоспособности мозга, а также процессов психического и физического типа.

Исследование динамики формирования коры головного мозга посредством системогенеза дали возможность изучения, сопоставления психических и физиологических особенностей ее дифференцировки в непрерывности поведенческого процесса (Александров, Сергиенко, 2003, с. 98).

По данным закономерностям сообразования систем по мере раздельнохромного генеза самостоятельных структур и единой системы посредством контакта с более сложной окружающей средой отмечается переход от простого к сложному повреднее (Швырков, 1995; Александров, 1995, 2009; Чуприкова, 1990; Сергиенко, 2009 и др.).

Перемены в процессе взросления БЭАМ затрагивают значительную часть индивидуального развития начиная с рождения и продолжаясь до юношеского периода. По достижению 15-18 лет у каждого человека отмечается окончательное формирование паттерн ЭЭГ, который не меняется до конца жизни; стоит отметить, что изменения могут наблюдать лишь в пожилом возрасте [33; 447 с.].

В некоторых работах были предоставлены доказательства о ощутимых изменениях мозговых процессов, которые отвечают за когнитивное восприятие у лиц детского возраста.

Гассер Т. утверждает, что формирование затылочной доли головного мозга завершается раньше относительно лобных долей [73; с.100-109].

В младшем школьном возрасте с переменами во внутренних взаимодействиях в передне- и заднеассоциированных центрах коры, осуществляются в силу повышения взаимодействия внутри коры, а также формирования нейронного аппарата данных корковых зон [4; с.10-24, 30; с.14-26, 40; с.5-12, 46; с.41-48].

По данным Цехмистренко Т.А. при достижении 8-12 лет толщина КБП не проходит изменений относительно с более ранним периодом жизни, но в то же время в данный период происходит окончательная дифференциация сформированных структур, повышением объема волокон и числа синапсов, а также повышение прогресса внутридолевых и междолевых взаимодействий [47; с.32-40].

Кулаковский Ю.В. и Дубровинская Н.В в своих трудах утверждают, что образование в промежутке с 7 до 10ти взрослых высоких интегративных способностей лобных доле [21; с.122-124], образование которых осуществляется посредством морфофункциональной дифференциации собственных лобных регионов и соответствующих связей нисходящего характера к прочим регионам головного мозга [21; с.122-124].

Без сомнений данные изменения в структуре головного мозга отражаются на общей картине ЭЭГ и проявляются в виде сформированности общих паттернов ЭЭГ, а также развитием срехпреерсим ритмов. Не обращая внимание на повышенную изменчивость, в данных имеется закономерность, которая заключается в поэтапном повышении ритмов коры и заменой медленных волн тета- и дельта типа на альфа активные ритмы теменно-затылочной области головного мозга [5; с.5-12, 18; с.5-14, 27; с.60-70, 34; с.5-19, 39; 216 с., 40; с.5-12, 41; с.17-27].

В целях оценки уровня сформированности ритмов ЭЭГ в процессе взросления применяют значения зрелости альфа ритмов, учитывая его сформированность как функциональную систему становления нервных центров как единая система [34; с.5-19, 36; с.5-14, 39; 216с.]. По достижению трех месяцев отмечается наличие первых показателей упорядоченности

нервной системы. Процессы, которые заключаются становлении главенства взрослых частот сохраняется.

Стоит отметить, что для ребенка значения активности варьируются от 1 до 6 Гц, при достижении 3х лет данные значения достигают 7-8 Гц, в то время как через полгода данные значения возрастут до 9-10 Гц и т.д. [43; 198 с.].

Оптимальными значениями волновой активности ЭЭГ в возрасте от 7 до 8 лет является активность альфа-ритма частотой в 8-10 Гц, а также отсутствием патологической активности [34; с.5-19, 36; с.5-14].

До достижения 10ти лет отмечается вариабельность в процессе индивидуального процесса дифференцировки мозговой активности, в силу данного разброса имеет вероятность регистрации у множества детей в данный период времени незрелого ЭЭГ ритма, который оказывает значительно влияние на процессы психического развития ребенка [11; с. 196-208, 32; с.322-331, 36; с.5-14].

По итогу, наличие доминирующих альфа-ритмов с медленным типом волн соответствует лицам, достигшим 11-12 лет, в то время как в 9-10 лет данные показатели могут быть неточными.

На сегодняшний день наиболее широко применяемым методом исследования головного мозга не инвазивного типа является регистрация пространственно-временной организации электрической активности ритмического типа, или же снятие ЭЭГ [24; с.5-15].

Наибольший интерес в данной области исследований привлекает процесс перемен электрической активности головного мозга в процессе индивидуального развития, с момента рождения и до его полного созревания [19; с.57-63, 27; с.60-70, 40; с.5-12, 90; с.223-238].

Итоговая информация говорит о повышенных различиях электрической активности взрослого и ребенка, возможность посчитать выявление главных факторов развития данных изменений.

В последние годы отмечается повышенный интерес к биоэлектрическим показателям головного мозга детей на какие-либо раздражители и

исследовании базовых показателей основных ритмов ЭЭГ по итогу было кумулированно большое количество информации, которая в некоторых местах имеет расхождения во взглядах, а в некоторых местах и противоположные взгляды.

ЭЭГ ребенка, рождённого в срок в период бодрствования, имеет многообразие волн без какой-либо симметрии, и имеет малые амплитуды до 20 мкВ, большая часть из которых является Дельта волнами, частота которых равна 1-3 колебаний в секунду, их можно спокойно различить, и они имеют симметрию [Фарбер Д. А., 1969, Зенков Л. Р., 1996]. Есть предположение, что амплитуду центральных или теменно-затылочных зон КБП [Посикера И. Н., Строганова Т. А., 1982, Dreyfus-Brisac, 1975] могут проявляться как периодические непостоянные колебания типа альфа, амплитуда которых варьируется от 50 до 70 мкВ [Kalab Z., 1969].

В возрасте 1-2.5 месяцев у ребёнка отмечается повышение амплитуды биоэлектрической активности до 50 мкВ, которые также приобретают ритмичность, частота которой варьируется от 4 до 6 колебаний в секунду в затылочных и центральных регионах. Данные волны типа дельта имеют билатеральную-единовременную организованность.

Начиная с 3х месяцев, в центральных регионах имеет место возникновение ритма мю, частотой от 6 до 10 колебаний в секунду, в то время как амплитуда варьируется от 20 до 50 мкВ со снижением межполушарной дисорганизованности [Pampiglione G., 1972; Dreyfus-Brisac, 1975; Строганова Т.А., Посикера И.Н., 1993].

Начиная с 3-4 месяцев в затылочных областях отмечается наличие ритмов частотой около 4 колебаний в секунду, которая имеет ответ на процесс открытия глаз. При обобщении картины ЭЭГ все ритмы остаются непостоянными и имеют различные значения частоты ритма [Blume W. T., 1982; Благослонова Н. К., Новикова Л. А., 1994].

К 4-м месяцам у лиц детского возраста выявляется диффузная дельта- и тета-активность, в затылочных и центральных регионах, частота колебаний которой может варьироваться от 6 до 8 колебаний в секунду [].

По прошествии полугода на ЭЭГ отмечается главенство 5-6 количественного ритма [Благосклонова Н. К., Новикова Л. А., 1994].

ЭЭГ ребенка, достигшего 12 месяцев, имеет повышенное наличие синусоидных колебаний типа альфа во всех участках мозга, частота данных волн варьируется чаще всего от 5 до 7, в редких случаях в пределах 8-8.5 колебаний в секунду., которые перекрываются с более высокими колебательными волнами, а также с волнами диффузного типа дельта [Фарбер Д.А., Алферова В.В., 1972; Зенков Л.Р., 1996].

Активность типа Альфа имеет нестабильные значения и даже при условии высокого охвата имеет встречаемость от 17 до 20% всего периода введения записи. Большую часть записи отмечается наличие ритма типа тета встречаемость которой варьируется от 22 до 38%, а также ритмов типа дельта с встречаемостью от 45 до 61%. На данные виды волн может произойти наложение таких волн как альфа и тета []. Значения амплитуды главенствующих волн у детей до 7 лет бывает следующих значений: Альфа в пределах от 50 до 125 мкВ, тета от 50 до 110 мкВ, дельта от 60 до 100 мкВ [Королева Н.В., Колесников С.И., 2005].

Проба с открытием и закрытием глаз является необходимой для оценки реакции биоэлектрического потенциала на активность головного мозга. В процессе открытия глаз регистрируется масштабная ингибция и уменьшение амплитуды активности типа Альфа, а также активности волн медленного типа, которые показывают процесс активации. В процессе ответной реакции отмечается активация в центральных регионах ритма мю частота которого варьируется от 8 до 10 колебаний в секунду, а показатели амплитуды не выше значений альфа-волн. В процессе закрытия глаз данная активность имеет рост.

Процесс ответа происходит в силу наличия стимулирующего эффекта ретикулярной формации среднего мозга и имеет прямую связь от сформированной и безопасности системы нейронов КБП [].

Начиная с периода новорожденности как ответных механизм на яркую вспышку света отмечается уплощение электроэнцефалографии ЭЭГ [Фарбер Д.А., 1969; Бетелева Т.Г и др., 1977; Westmoreland B. Stockard J., 1977; Coen R.W., Tharp V.R., 1985]. Стоит отметить, что общая реактивность новорожденных детей является относительно слабой и повышается в процессе взросления организма [Garsche R., 1953; Френкель Г.М., 1994]. При бодрствовании и нахождении в состоянии покоя четкая активность начинает регистрироваться в период от 2 до 3 месяцев [Фарбер Д.А., 1969].

Дети чей возраст варьируется в пределах одного двух лет имеют малую степень реактивности, при которой отмечается сохранения изначального фона на 75%.

Ответ усвоения ритма можно зафиксироваться с момента рождения, колебания данного ответа варьируются от 22 до 5 колебаний в секунду с [Благосклонова Н.К., Новикова Л.А., 1994]. Предел восприимчивых частот варьируется в зависимости от возрастной группы и встречаемостью активности типа Альфа [Laget P., Hundert R., 1954; Бутомо И.В., 1963; Ellingson R.J., 1964; Алферова В.В., 1967; Фарбер Д.А., Алферова В.В., 1972].

Общеизвестен факт, что сон является стимулятором очагов эпилептического характера [Gibbs F.A., Gibbs E.L., 1964]. Было доказано, что стадиями сна, в которых отмечается повышенная экспрессия участков эпилептического очага является первая и вторая стадия медленного сна [Gibbs F.A. et. al., 1937; Hess R., 1964; Папуашвили Н.С. и др., 1980; Геладзе Т.Ш. и др., 1983]. Некоторые ученые утверждают, что сон с волнами медленного типа является стимулятором облегчения глобализации процессов экспрессии, в то время как сон быстрого типа характеризуется стимуляцией регионарных в частности височных областей [Sammaritano M. et. al., 1991; Malow B.A., Aldrich M.S., 2000; Вейн А.М. и др., 2003].

Оптимальный сон имеет в поочередность циклов сна медленного (non-REM-сон) и быстрого типа (REM-сон). Стоит отметить, что дифференциация быстрого и медленного сна не имеет ряд затруднений для лиц неонатального периода, рожденных в срок [Hrachovy R. A. et. al., 1997].

Начальными этапами сна у новорожденных является активность фаз быстрого сна, фиксация которой на ЭЭГ отмечается как колебания с малыми амплитудами, которые имеют различную периодичность, а в редких случаях наличием асинхронной активности типа тета [Благосклонова Н.К., Новикова Л.А., 1994; Строганова Т.А. и др., 2005].

На начальных этапах цикла сна медленного типа, ЭЭГ может визуализировать тета-колебания синусоидального типа в периодичность которой колеблется от 4 до 6 колебаний в секунду, а сила равна 50 мкВ, стоит отметить, что данные волны имеют наибольшую активность в затылочных регионах, также отмечается наличие глобальной очага с повышенной амплитудой медленного типа, которая может сохраняться на протяжении 24 месяцев с момента рождения [Фарбер Д.А., Алферова В.В., 1972].

В процессе повышения глубины сна новорожденных, картина электроэнцефалограммы начинает принимать альтернирующий образ, которые визуализируются наличие амплитуд высоких значений (от 50 до 200 мкВ) типа дельта периодичность в 1-4 колебаний в секунду, которые протекают параллельно с синхронными низкими амплитудами типа тета периодичностью в 5-6 колебаний в секунду, которая имеет периоды покоя, которая проявляется как возникновения непрерывной активности низких амплитуд (от 20 до 40 мкВ). Длительность данных всплесков варьируется от 2 до 4 секунд и развивается с периодичность в 4-5 секунд [Благосклонова Н.К., Новикова Л.А., 1994; Строганова Т.А. и др., 2005].

В процессе протекания периода неонатальности отмечается развитие волн острого типа и образования системы «дельта-бета-щетки».

Передние волны острого типа являются двухфазные волны острой формы с наличием изначальных элементов позитива, и негатива амплитуда

которых варьируется от 50 до 150 мкВ в редких случаях может достигать 250мкВ, данные волны ассоциируются с передней активностью типа дельта [Строганова Т. А. и др., 2005].

Система бета-дельта являются компонентами графотипа, имеющих в своем составе волны типа дельта, с периодичность от 0.3 до 1.5 колебания в секунду, а силой от 50-250 мкВ имеющих комбинацию с периодичностью от 8-12, 16-22 колебаний в секунду, а сила достигает значений до 75мкВ. Система бета и дельта развиваются в центральных и/или височных локациях и не имеют синхронности противоположного участка [Dreyfus-Brisac С., 1975].

По достижению одного месяца, ЭЭГ картина сна медленного типа начинает терять проявления альтернации, активность типа дельта принимает сплошной характер и в период начала этапа сна медленного типа имеет возможность комбинироваться с более высокими частотами колебаний.

В период начала данной активности имеет вероятность начала двухсторонней-синхронной активностью типа тета периодичностью от 4 до 6 колебаний в секунду, а сила составляет от 50 до 60 мкВ.

По мере повышения глубины сна отмечается рост характеристик (амплитуда, частота, и индекс) активности типа дельта имеющих высокие амплитуды со значениями от 100 до 250 мкВ, периодичностью 1.5-3 колебания в секунду. Активность типа тета, чаще всего имеет малые значения индекса и определяется как колебания диффузного типа; активность волн медленного типа имеет главенство в задних участках полушария головного мозга.

По прошествии 1.5-2 месяцев жизни, на электроэнцефалограмме сна медленного типа выявляемого в центральных регионах полушария головного мозга отмечается наличие двухсторонних-симметричных и/или не одинаковых ритмов типа сигма, которые являются группами ритмических колебаний имеющих случайное начало частота которых варьируется от 11 до 16 колебаний в секунду, а сила до 20 мкВ. Веретено сна у данной возрастной категории имеет редко проявление и не является продолжительным, однако

стоит отметить, что по достижению трехмесячного возраста отмечается повышение силу до 30-50 мкВ и длительности [Фанталова В.Л. и др., 1976].

Стоит упомянуть, что до достижения 5 месячного возраста, форма сонных веретен может иметь иную форму, которая визуализируется как сплошная активность, длительность которой достигает свыше 10 секунд. У половины развывшихся сонных веретен отмечается отсутствие симметрии амплитуды [Строганова Т.А. и др., 2005].

По прошествии 3х месяцев с рождения ребенка, сон приобретает начало со сна медленного. На данном этапе сна отмечается наличие активности типа тета, периодичностью в 4-5 колебаний в секунду, а силой от 50 до 70 мкВ, локализующихся главным образом в центральных регионах темени типа [Строганова Т.А. и др., 2005].

По прошествии 5ти месяцев с рождения ребенка, на электроэнцефалограмме отмечается дифференциация сна на этапы дремоты, которая является процессом засыпания, и имеет такие проявления как общее развитие амплитуд высоких значений с повышенной синхронностью медленной активности с периодичностью от 2 до 6 колебаний в секунду и силой от 100 до 250. [Dumermuth G., 1965; Фанталова В.Л. и др., 1976; Строганова Т.А. и др., 2005]. Данный ритм отмечается на протяжении 12-24 месяцев.

По информации Строгановой Т.А. и соавторов (2005) средние показатели активности альфа типа на 8м месяце жизни равны 6.24 колебаний в секунду, в то время как в 11 месяцев 6.76 колебаний в секунду. Периодичность мода ритма-мю в возрасте от 5 до 12 месяцев равна 7 колебаниям в секунду, в то время как в возрасте свыше 12 месяцев отмечается 8 колебаний в секунду [Строганова Т.А. и др., 2005].

Известно, суммарное время REM-сна резко отличается в разные возрастные 13 периоды. Если у новорожденного ребенка оно составляет 6-8 часов в сутки (в случаях недоношенности еще больше), то у взрослого человека – всего 2 часа. Это является одним из аргументов в пользу

предположения об особой связи механизмов пролиферативных процессов в нервной ткани с фазой быстрого сна [17; с.655-660].

По мнению В.В. Логинова с соавт. и других исследователей, именно во время быстрого сна создаются наиболее благоприятные условия для формирования и развития головного мозга в раннем онтогенезе, а у взрослых людей – для реализации репаративных процессов [22; с.29-33].

1.4. Роль микробиоциноза кишечника на психосоматический статус детей раннего возраста.

Большое влияние на образование здорового сна у лиц детского возраста в первые годы жизни, оказывают такие элементы как правильное питание, которое приводит к формированию оптимальных показателей физической деятельности организма, что приводит к оптимизации общего статуса здоровья. Оптимальное питание имеет в своем составе такие компоненты как пребиотики, неусвоенные пищевые волокна из клетчатки, scGOS/IcFOS [57].

Пребиотики учувствуют в процессах ускорения роста и развития кишечной флоры, что по итогу позитивно сказывается на симбиотических отношениях с макроорганизмом [74; с.491-502].

При условиях повышенного содержание олигосахаридов в их неперевааренном состоянии приводит к оптимизации кишечной флоры, в том числе колонии бактерий, типы их секрета, а также различные физиологические процессы [106; с.587-597].

Впервые И.И. Мечников выдвинул идею о воздействии микробов на сон. По химической природе им оказался мурамилпептид, он входит в состав мембран бактериальной флоры кишечника и кожи, а не синтезируется, и высвобождается только в процессе разрушения бактерий. Вещества, образующиеся в результате распада бактериальной клетки, тот же пептид мурамил, которые повышает выделение и-РНК клетками астроцитами, а также повышают выработки ИЛ-1, который имеет свою роль в формировании сна.

Ферменты, которые ингибируют (альфа-меланостимулирующий гормон) ИЛ-1 или снижают (простагландин E2) его секрецию имеет свойство блокирования сна.

Концентрация ИЛ-1 напрямую зависит от текущей фазы сна или статусу бодрствования, и при условиях снижения или отсутствия сна отмечается его резкий рост в плазме клеток. Апогей концентрации ИЛ-1 у здоровых людей фиксируется на момент начала сна медленного типа. Даже при условиях того, что мы знаем о влиянии ИЛ на процесс сна, на сегодняшний день вопрос о синтезе и действии цитокинов в ЦНС остается малоизученным.

Имеются данные о лабораторных экспериментах, в которых при наличии заражения кроликов бактериальной инфекцией, отмечается ингибция сна парадоксального типа и повышение сна с волнами медленного типа, протекающего длительностью в несколько часов. Доказано, что после перенесения патологий инфекционного характера, отмечается повышенная сонливость [51; с.242-265].

Метаболические факторы, которые инициируют сон, представляют собой молекулы, продуцируемые нейронной активностью во время бодрствования, и они увеличиваются пропорционально продолжительности и интенсивности возбуждения. Накопление метаболитов до критического уровня будет участвовать в инициировании сна, особенно способствуя NREM-сну. В течение сна уровни метаболитов будут снижены с критической концентрации до базальных уровней (Datta and MacLean, 2007).

Многие молекулы были вовлечены в процессы регуляции сна, но лишь немногие из них соответствуют критериям для того, чтобы считаться NREM-регуляторными веществами сна. Среди этих веществ: аденозин, оксид азота, простагландин d2, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли и гормон роста-рилизинг-гормон (Krueger et al., 2008). Эти молекулы участвуют в регулировании интенсивности и продолжительности NREM-сна и действуют в биохимических каскадах.

Активность нейронов во время бодрствования увеличивает синтез молекул, регулирующих сон NREM; это увеличение, как это происходит при воздействии аденозина на A1-рецептор, приводит к ингибированию активности нейронов, тем самым увеличивая давление сна, и, наконец, начинается NREM (Vassalli and Dijk, 2009). Хотя вещества, способствующие NREM, действуют на базальный передний мозг и гипоталамические цепи, регулирующие сон NREM (Gvilia et al., 2006a,b), они также могут действовать локально на кору головного мозга и таламус, изменяя электрические свойства таламических и корковых нейронов, тем самым изменяя их отношения ввода-вывода (Krueger et al., 2008). Эти наблюдения помогают объяснить способность изолированного переднего мозга проявлять отскок сна NREM (Corpas and De Andrés, 1991).

В настоящее время NREM и REM сон считаются поведенческими состояниями, включающими весь организм и управляемыми центральными механизмами управления. Несмотря на принятие этой точки зрения, появляется все больше доказательств того, что сон NREM может быть фундаментальным свойством локальных нейронных сетей, поскольку он может быть инициирован на небольших собраниях мозга в ответ на их использование и только позже консолидирован общими центральными механизмами (Krueger et al., 2008; Ректор и др., 2009).

Одной из самых маленьких единиц сна могут быть отдельные корковые колонки, в которых сенсорная стимуляция производит колебания высокой и низкой амплитуды вызванных реакций в зависимости от поведенческого состояния. У спящих животных сонная реакция в корковых колонках характеризуется вызванными потенциалами ответа с большей амплитудой, чем вызванные реакции во время бодрствования (Rector et al., 2005).

Тем не менее, реакция, подобная сну/бодрствованию, также, по-видимому, является неотъемлемым свойством отдельных корковых колонок, поскольку, независимо от поведенческого состояния всего животного, вероятность нахождения колонки в состоянии сна зависит от

продолжительности времени, которое эта колонка ранее провела в состоянии пробуждения предполагая, что в разных корковых областях кортикальные столбы могут спать, в то время как другие бодрствуют как во время бодрствования всего животного, так и во время сна. (Rector et al., 2005).

Таким образом, эти результаты свидетельствуют о том, что сон NREM может регулироваться на локальных уровнях сборки нейронов, и эта регуляция, по-видимому, является фундаментальным свойством нейронных сетей и зависит от предшествующей активности в каждой сети (Krueger et al., 2008).

NREM-сон каждого местного коркового столбика может быть инициирован метаболически обусловленными изменениями, полученными от производства молекул регуляторных для сна веществ, продуцируемых нейронной активностью во время активности, подобной бодрствованию.

Процесс может включать в себя повышенную электрическую активность, кровотока, внеклеточные уровни АТФ и вне- и внутриклеточные уровни аденозина, все из которых уменьшат внутриклеточный уровень АТФ, и это заставит отдельные колонки войти в состояние активности, подобное сну. Как только будет достигнуто окончательное состояние сна, этот процесс будет обращен вспять: снижение электрической активности, кровотока, внеклеточных уровней АТФ и вне- и внутриклеточных уровней аденозина повысит внутриклеточный уровень АТФ в отдельных местных корковых колонках, и, таким образом, кортикальный столб будет подготовлен к бодрствованию.

Состояния сна или бодрствования отдельных корковых столбов могут быть синхронизированы через гуморальные и электрические связи, и поэтому сон или бодрствование всего организма будут возникать как эмерджентное свойство взаимодействия отдельных сетей (Krueger et al., 2008).

В настоящее время появляется понимание роли астроцитов как потенциальных медиаторов известного эффекта аденозина в регуляции сна, и

это посредничество будет включать в себя как нейроэнергетические, так и синаптические роли пластичности (Jones, 2009).

1.5. Роль пребиотиков в рационе ребёнка раннего постнатального периода.

Большое влияние на образование здорового сна у лиц детского возраста в первые годы жизни оказывают такие элементы как правильное питание, которое приводит к формированию оптимальных показателей физической деятельности организма, что приводит к оптимизации общего статуса здоровья. Оптимальное питание имеет в своем составе такие компоненты как пребиотики, неусвоенные пищевые волокна из клетчатки, scGOS/LcFOS [57].

Пребиотики учувствуют в процессах ускорения роста и развития кишечной флоры, что по итогу позитивно сказывается на симбиотических отношениях с микроорганизмом [74; с.491-502].

При условиях повышенного содержание олигосахаридов в их непереваренном состоянии приводит к оптимизации кишечной флоры, в том числе колонии бактерий, типы их секрета, а также различные физиологические процессы [106; с.587-597].

Впервые И.И. Мечников выдвинул идею о воздействии микробов на сон. По химической природе им оказался мурамилпептид, он входит в состав мембран бактериальной флоры кишечника и кожи, а не синтезируется, и высвобождается только в процессе разрушения бактерий. Вещества, образующиеся в результате распада бактериальной клетки, тот же пептид мурамил, которые повышает выделение и-РНК клетками астроцитами, а также повышают выработки ИЛ-1, который имеет свою роль в формировании сна. Ферменты, которые ингибируют (альфа-меланостимулирующих гормон) ИЛ-1 или снижают (простогландин E2) его секрецию имеет свойство блокирования сна.

Концентрация ИЛ-1 напрямую зависит от текущей фазы сна или статусу бодрствования, и при условиях снижения или отсутствия сна отмечается его резкий рост в плазме клеток. Апогей концентрации ИЛ-1 у здоровых людей фиксируется на момент начала сна медленного типа. Даже при условиях того, что мы знаем о влиянии ИЛ на процесс сна, на сегодняшний день вопрос о синтезе и действии цитокинов в центральной нервной системе остается малоизученным.

Имеются данные на основе лабораторных экспериментов, о том, что при наличии заражения кроликов бактериальной инфекцией, отмечается ингибция сна парадоксального типа и повышение сна с волнами медленного типа, протекающего длительностью в несколько часов. Доказано, что после перенесения патологий инфекционного характера, отмечается повышенная сонливость [15].

Метаболические факторы, которые инициируют сон, представляют собой молекулы, продуцируемые нейронной активностью во время бодрствования, и они увеличиваются пропорционально продолжительности и интенсивности возбуждения. Накопление метаболитов до критического уровня будет участвовать в инициировании сна, особенно способствуя NREM-сну. В течение сна уровни метаболитов будут снижены с критической концентрации до базальных уровней (Datta and MacLean, 2007).

Многие молекулы были вовлечены в процессы регуляции сна, но лишь немногие из них соответствуют критериям для того, чтобы считаться NREM-регуляторными веществами сна. Среди этих веществ: аденозин, оксид азота, простагландин d2, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли и гормон роста-рилизинг-гормон (Krueger et al., 2008). Эти молекулы участвуют в регулировании интенсивности и продолжительности NREM-сна и действуют в биохимических каскадах.

Активность нейронов во время бодрствования увеличивает синтез молекул, регулирующих сон NREM; это увеличение, как это происходит при воздействии аденозина на A1-рецептор, приводит к ингибированию

активности нейронов, тем самым увеличивая давление сна, и, наконец, начинается NREM (Vassalli and Dijk, 2009).

Хотя вещества, способствующие NREM, действуют на базальный передний мозг и гипоталамические цепи, регулирующие сон NREM (Gvilia et al., 2006a,b), они также могут действовать локально на кору головного мозга и таламус, изменяя электрические свойства таламических и корковых нейронов, тем самым изменяя их отношения ввода-вывода (Krueger et al., 2008). Эти наблюдения помогают объяснить способность изолированного переднего мозга проявлять отскок сна NREM (Corpas and De Andrés, 1991).

В настоящее время NREM и REM сон считаются поведенческими состояниями, включающими весь организм и управляемыми центральными механизмами управления.

Несмотря на принятие этой точки зрения, появляется все больше доказательств того, что сон NREM (и, следовательно, сон) может быть фундаментальным свойством локальных нейронных сетей, поскольку он может быть инициирован на небольших собраниях мозга в ответ на их использование и только позже консолидирован общими центральными механизмами (Krueger et al., 2008; Ректор и др., 2009).

Одной из самых маленьких единиц сна могут быть отдельные корковые колонки, в которых сенсорная стимуляция производит колебания высокой и низкой амплитуды вызванных реакций в зависимости от поведенческого состояния. У спящих животных сонная реакция в корковых колонках характеризуется вызванными потенциалами ответа с большей амплитудой, чем вызванные реакции во время бодрствования (Rector et al., 2005).

Тем не менее, реакция, подобная сну/бодрствованию, также, по-видимому, является неотъемлемым свойством отдельных корковых колонок, поскольку, независимо от поведенческого состояния всего животного, вероятность нахождения колонки в состоянии сна зависит от продолжительности времени, которое эта колонка ранее провела в состоянии пробуждения предполагая, что в разных корковых областях кортикальные

столбы могут спать, в то время как другие бодрствуют как во время бодрствования всего животного, так и во время сна (Rector et al., 2005).

Таким образом, эти результаты свидетельствуют о том, что сон NREM может регулироваться на локальных уровнях сборки нейронов, и эта регуляция, по-видимому, является фундаментальным свойством нейронных сетей и зависит от предшествующей активности в каждой сети (Krueger et al., 2008).

NREM-сон каждого местного коркового столбика может быть инициирован метаболически обусловленными изменениями, полученными от производства молекул регуляторных для сна веществ, продуцируемых нейронной активностью во время активности, подобной бодрствованию.

Процесс может включать в себя повышенную электрическую активность, кровотока, внеклеточные уровни АТФ и вне- и внутриклеточные уровни аденозина, все из которых уменьшат внутриклеточный уровень АТФ, и это заставит отдельные колонки войти в состояние активности, подобное сну. Как только будет достигнуто окончательное состояние сна, этот процесс будет обращен вспять: снижение электрической активности, кровотока, внеклеточных уровней АТФ и вне- и внутриклеточных уровней аденозина повысит внутриклеточный уровень АТФ в отдельных местных корковых колонках, и, таким образом, кортикальный столб будет подготовлен к бодрствованию.

Состояния сна или бодрствования отдельных корковых столбов могут быть синхронизированы через гуморальные и электрические связи, и поэтому сон или бодрствование всего организма будут возникать как эмерджентное свойство взаимодействия отдельных сетей (Krueger et al., 2008).

В настоящее время появляется понимание роли астроцитов как потенциальных медиаторов известного эффекта аденозина в регуляции сна, и это посредничество будет включать в себя как нейроэнергетические, так и синаптические роли пластичности (Jones, 2009).

1.6. Основные функции и механизм действия эффективности пробиотиков в профилактике и лечении различных заболеваний.

Лица детского возраста в период естественного кормления и раннего возраста характерны повышенным процессом роста и развития психомоторного типа, также отмечаются процессы познания окружающего мира и повышенная физическая активность. У лиц данной возрастной группы отмечаются такие физические особенности как: процессы становления пищевого поведения и контроля аппетита; главенства процессов, направленных на вытяжение; взросления ЖКТ; формирование жевательного аппарата и снижения показателей реакции организма на какие-либо факторы [1; 301с., 8; 1008 с.]

Данные механизмы обуславливаются влиянием соединений с низкой молекулярной массой, которые синтезируются пребиотиками организма, что приводит к улучшению реакции поведения как человека, так и животного [50; 79 с.], данные выделения микрофлоры обозначаются как метапсихобиотики [29; 286с.].

Главные показатели метапсихобиотика является наличие в своем составе липополисахариды *Bifidobacterium breve* 2003, которые подавляют выработки ферментов кишечного эпителиального слоя, роль которых заключается в передаче сигналов центростремительного типа по аксональным клеткам нервной системы [66; с.1-9].

В ходе проведения экспериментах над животными было доказано, что психобиотические вещества штамма *Lactobacillus rhamnosus* JB1, оказывает свое влияние посредством системы типа ГАМК локализованных в головном мозге, данная система отвечает за поведение мышей, а именно снижение тревожности в сложных лабиринтах и на опытных локациях с искусственным освещением, также отмечается ингибция процессов депрессии в опытах с плаванием мышей [96, 56; с.16050-16055].

При осуществлении перерезания блуждающего нерва являющимся связующим звеном между кишечником и головным мозгом отмечалось прекращение эффектов психобиотиков. Сочетания *Bifidobacterium longum* 1714 + *B. breve* 1205 было выражено анксиолитическим свойством, а именно ингибция чувства тревоги у мышей, такой же эффект был у 2 препарата эсциталопрама [124; с.565-576].

Отмечается наличие и прочих трудов, где описывается анксиолитические воздействия на мышей, которое было достигнута за счет пробиотиков или психобиотиков *B. longum* NC3001: действие данных элементов имел прямую зависимость от блуждающего нерва и в случае его перерезания данные свойства пропадали.

В процессе сопоставления *Bifidobacterium longum* и *L. rhamnosus* NCC4007, последний не имел свойства уменьшения беспокойства, а также штамма *L. rhamnosus* JB1 не зависел от функции блуждающего нерва, но стоит отметить, что *L. rhamnosus* NCC4007 повышал свойства изучения в опытах с лабиринтом, где мышам требовалось плавать.

Отмечалось изменение транскрипции генов рецепторов GABA α 2 к нейротрансмиттеру γ -аминомасляной кислоте (ГАМК) оно повышалось в гиппокампе мозга, а в префронтальной коре и миндалине снижалось [54; с.132-139, 121; с.133-140, 96].

Еще один вид штамма *L. plantarum* PS128 был внедрен мышам, в организме которых не отмечалось присутствия бактерий, и по итогу данное введение сулило увеличение их двигательной деятельности, при этом уменьшая значения беспокойства в условиях лабиринта, стоит отметить, что у данных мышей отмечалось повышение концентрации нейротрансмиттеров к дофамину и серотонину в составе полосатого тела головного мозга.

Был проведен эксперимент, в котором вызываемый у крыс стресс, при продолжительном статическом состоянии приводил к развитию поведения депрессивного типа, что приводило к развитию дисбиоза флоры ЖКТ. Штамм пробиотического типа *L. helveticus* NS8 снижал выраженность проявления

депрессии также, как и препараты антидепрессантов по типу циталопрамом, также он способствовал реабилитации дисфункции микробиоты то, что не характерно антидепрессанту [95; с.1-24].

B. infantis [65; с.1179-1188] Введение штамма *B. infantis* в организм после стрессового состояния в связи разделения крысят от их матери было сведено на нет и показатели стресса были снижены [63; с.146-148, 64; с.165-173, 65; с.1179-1188].

К тому же данный психобиотик увеличивал показатели триптофана в составе крови крыс, данный фермент является предшественником серотонина [66; с.1-9], данное явление, возможно, имеет связь с имеющимися свойствами антидепрессантов так как развитие депрессивного состояния в большинстве случаев развивается в силу снижения количества серотонина в некоторых регионах головного мозга. Установлено, что психобиотические штаммы могут влиять на память и способность к обучению [112; с.78-91, 124; с.565-576].

В многочисленных экспериментальных исследованиях показано, что животные, выращиваемые в стерильных условиях и, следовательно, лишённые микробиоты, реагируют на стрессовые воздействия с разной степенью неадекватности по сравнению с контрольными животными [38; 544 с.].

Такие данные раскрыли кишечный микробиом в качестве каузального фактора в формировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО), которая в свою очередь играет главную роль в регуляции таких физиологических процессов, как иммуномодуляция, обмен липидов и энергетический баланс [86; 1268-1273, 92; с.327-336, 94; с.541-546, 129; с.1027-1031]

А ещё электрофизиологической активности энтеральной нервной системы [55; с.667-672, 71; с.305-312].

Для разработки новых профилактических стратегий по применению пребиотиков и пробиотиков нужно анализировать всю информацию, которая была добыта по итогам исследований мультицентрального типа, данная информация дала возможность произвести описание новых микроорганизмов,

задачу геномов микроорганизмов, обменные и контролирующие свойства, а также взаимодействие микрофлоры и статуса здоровья макроорганизма [102; с.215-221].

На сегодняшний день биофлора кишечника является одним из наиболее важных элементов, оказывающих эффект на статус здоровья человека. имеющаяся микрофлора оказывает эффект на защитные процессы протекающие в организме, в том числе и на резистентность к внешним патогенам, также имеет влияние на обменные процессы как макро- так и микронутриентов [102; с.215-221, 92; с.327-336, 78; с.259-266].

Отмечается наличие веществ, имеющих свойства пребиотиков и одним из таких веществ являются углеводы, которые не усваиваются в верхних частях желудочно-кишечного тракта, а проходят процесс ферментативной обработки лишь в толстом кишечнике, что приводит к стимуляции роста и развития кишечной флоры.

Данные процессы по итогу завершаются образованием либо кислот имеющих короткую цепь, способствующие снижению кислотно-щелочного статуса толстого кишечника, контролирует движение химуса, а также является запасом энергетической ценности для внутренней флоры [120; с.2709-2716].

Психосоматические расстройства (ПСР) вызывают дискуссии ученых и врачей всего мира. [2; 152с., 3; 320с., 13; 512с., 16; 560с.].

По всему миру отмечается сильный интерес представителей медицинской сферы к методам применения пробиотиков в процессах лечения и профилактики различных патологий. По информации Всемирной организации здравоохранения, пробиотики являются живыми бактериями, оказывающих положительное влияние на статус здоровья человека при условии соблюдения их оптимального количества [117; с.1–34].

Неоспоримым считается что процесс питания является сложнейшим рядом взаимодействий, имеющий в своем составе такие стадии как поступление, переваривание, всасывание и усвоение нутриентов, которые

купируют энергетические и строительные нужды организма, что по итогу обеспечивает повышенную функциональную деятельность клеток и тканей.

С давних времен доказано взаимодействие употребляемой пищи и защитных механизмов организма. Уже более 100 лет как непрерывно изучается влияние кишечной биофлоры на процессы индивидуального развития. На протяжении долгих лет бытовало мнение, что образование микрофлоры происходит с момента рождения ребенка и имеет прямую связь с составом слизистых оболочек родовых путей матери.

Начиная с конца 1980 года начали отмечаются работы зарубежных исследователей, которые доказывают формирование микрофлоры плода в процессе внутриутробного развития ребёнка (in utero).

Произведенные открытия отечественными исследователями Никитенко В.И. с соавторами 2002 доказали принцип миграции бактерий, что привело к опровержению теории стерильности ЖКТ плода. Данные итоги были получены путем проведения научно-исследовательских работ, протекавших в две стадии. Первая стадия включала в себя проверка на стерильность такого биоматериала как ткани ЖКТ и лимфатических узлов брыжейки у продукта зачатия свиней. Второй этап состоял из взятия тех же материалов, но у женщины в период с 22 по 24 недели беременности. У продукта зачатия свиней было обнаружено единичное наличие штаммов бифидобактерий, наибольшее их число было зафиксировано в толстом кишечнике и прилегающих к нему узлах лимфатического типа, в то время как у 24 недельного плода человека в просвете тонкого и толстого кишечника, желудка отмечалось наличие единичных палочек и бифидобактерий [26; 101с.]. По результатам данного исследования можно смело опровергнуть теорию о стерильности ЖКТ плода.

В публикациях Бочкова И.А. (2000) был доказан тот факт, что кишечника флора плода имеет прямую зависимость от кишечной флоры матери. В первые дни после родоразрешения у ребенка флора состоит по большей части из штаммов *Bifidobacterium adolescentis* и *Bifidobacterium breve* которые соответствуют флоре взрослого человека.

Данная флора является фактором, который определяет дальнейшее формирование микрофлоры кишечника ребенка. В дальнейшем отмечается формирование колоний бактерий, состоящих из бифидо-, лакто-, энтеробактерий, а также из клостридий и грамположительных кокков.

Все это ведет к смене состава микрофлоры кишечника под влиянием воздействия внешней среды, главным образом от питания ребенка.

Данные факты заставляют обращать внимание на кишечную флору матери и о важности данных факторов на ребенка, так как именно они являются первостепенным источником заселения организма ребенка [35; с.7-9, 45; с.96-10].

Стоит отметить, что грудное молоко матери также имеет в своем составе лактобактерии, которые при поступлении колонизируют ЖКТ ребенка. Флора в ареоле соска также попадает в организм ребенка в процессе лактации. Последние исследования доказали, что в первые 7 дней после родоразрешения в грудном молоке роженицы отмечается наличие бифидо- и лактобактерий эндогенного происхождения [62; с.278-280, 130; с.2-7].

Помимо лакто- и бифидобактерий в составе грудного молока отмечается наличие элементов, имеющих свойство бифидобактерий, данными веществами являются sIgA, лизоцим, пропердин, дифференцированные лимфоциты, клетки макрофаг, INF, и другие вещества.

Олигосахариды можно назвать первичными волокнами пищевого типа, например, альфа лактатальбумин содержащийся в грудном молоке, так как в его составе отмечается высокое содержание АК (триптофан 5%, цистеин 6%) [60; с.80-83].

Для благополучного роста биоценоза требуется низкая концентрация веществ фосфора в составе грудного молока, так как фосфор в комбинации с лактозой и жирными кислотами с короткой цепью провоцируют снижение кислотно-щелочного статуса кишечника, снижение которого препятствует оптимальному росту микрофлоры кишечника, что приводит к развитию патогенной флоры кишечника [25; с.57–61].

Микрофлора имеет в составе молозива, при поступлении которого наблюдается гибель патогенной флоры и формирование условия для развития благоприятной микрофлоры кишечника ребенка [44; с.242-244, 107; с.117-127, 108; с.8-17].

Gil A. (1986) в своих научных трудах утверждает, что дети, находящиеся на заменителях грудного молока, которая богата нуклеотидами имеют флору промежуточного типа относительно детей, кормящихся грудью или на полностью искусственном питании [76; с.1-34].

Есть информация, что нуклеотиды стимулируют развитие бифидобактерий и уменьшают содержание лакто- и энтеробактерий [53; с.37-40].

Наиболее важным фактом является то, что у младенцев отмечается незрелость механизмов защиты против инфекционного агента, а также повышенную проницаемость кишечной стенки что повышает шансы на заражение, и как раз в данный период времени отмечается становление микрофлоры кишечника, которая выполняет протективные функции, в силу колонизационных процесс состав кишечника ребенка приобретает взрослые черты, численно по наступлению 2х 3х лет, а по работоспособности по достижению 10-12 лет.

Без сомнения, можно утверждать, для нормального развития и формирования иммунитета важно правильно питаться. Имеется информация, что добавления твердого прикорма для детей на естественном кормлении приводит к уменьшению концентрации бифидобакрий толстого кишечника. К одному двум годам у детей количественный состав кишечника приобретает значения взрослого человека, в частности численность анаэробов [82; 424с.].

Микроорганизмы ЖКТ взрослого человека имеют в своём составе бактериоидов, бифидобактерий, эубактерий, клостридий, стрептококков, кишечной палочки и лактобацилл. Для детей на естественном кормлении характерна доминация бифидобактерий, причины данного явления остаются

не до конца изученными, но есть предположение о наличии каких-либо факторов в грудном молоке матери [81; с.39–42].

Всем известно, что к снижению сопротивляемости организма и инфекционным заболеваниям приводит нехватка важных для организма микро- или макрокомпонентов питательных веществ.

Качественные изменения в макрокомпонентах с повышенным потреблением некоторых питательных веществ вызывают количественные изменения в иммунном ответе и повышает устойчивость к инфекционным заболеваниям [82; 424с.].

Было установлено то, что есть существенные отличия кишечной флоры у детей на естественном и искусственном кормлении. При грудном кормлении отмечается доминация бифидобактерий, в то время как при искусственном питании отмечается большое разнообразие кишечной флоры, в составе которой преобладают такие бактерии как бактероиды и бифидобактерии в равной степени. Главными составными элементами микрофлоры кишечника у детей на естественном вскармливании является наличие лактобациллы и стрептококков, в то время как при искусственном кормлении отмечается наличие стафилококков, кишечной палочки и клостридии [128; с.189–203].

Имеются многие факторы, влияющие на процессы формирования и работы защитных механизмов ЖКТ, главными из которых являются биофлора кишечника и факторы пищевого типа, так как данные факторы вносят более 70% кишечной флоры, пребиотики являются компонентами, отвечающими за оптимизацию работы кишечника [45; с.96-101].

Кишечная микрофлора и пищевые факторы имеют ключевую роль в развитии и функционировании иммунной системы пищеварительного тракта, в которой сосредоточено более 70% всех иммунокомпетентных клеток, в значительной степени обеспечивающие ее нормальное функционирование, — пребиотики [45; с.96-101].

Если рассматривать правильное питание, то в наличие пребиотиков является главенствующим условием, а также обязательное содержание

углеводов с низкой молекулярной массой таких как: поли- и дисахариды, олигосахариды, имеющие большое распространение в природе. Особенностью пребиотиков является невозможность их усвоения в верхних отделах ЖКТ и толстого кишечника, а также их эффективного влияния на рост и продуктивность нормальной микрофлоры ЖКТ [123; с.147–171].

По вышеуказанным качествам материнское молоко можно смело назвать природным синбиотиком, в силу наличия в своем составе про-и пребиотиков [100; с.754-758, 101; с.8-17].

По информации Всемирной организации здравоохранения, пробиотики являются живыми бактериями, оказывающих положительное влияние на статус здоровья человека при условиях соблюдения их оптимального количества [69; 34с., 79; с.2-4].

Многолетние исследования с обширной базой клинических исследований подтверждают наличие позитивного влияния пробиотиков на человеческое здоровье. Профилактическое и лечебное действие пробиотиков можно получить лишь при соблюдении строго установленного количества данных микроорганизмов, а также отсутствия распространения из воздействия на сторонние микробы [132; с.33-42].

Высокие значения устойчивости кишечных инфекций к антибактериальным препаратам стало поводом для поиска других действенных методов борьбы с ними.

Принципы воздействия нормальной флоры берет свое начало с колонизации эпителия кишечника, что способствует прекращению роста патогенной флоры путем снижения их адгезивных свойств, что по итогу приводит к снижению показателей роста и развития патогенных анаэробов и кишечных вирусов. Лакто- и бифидобактерии выделяют ферменты имеющие антибактериальные свойства, что приводит к снижению рН кишечника, что приводит к оптимизации условий для роста оптимальной микрофлоры кишечника [118; с.658–72].

Пробиотики осуществляют экспрессию Akt-протеинкиназу имеющую свойство подавления естественной гибели клетки, что способствует повышению стойкости эпителия кишечника, данное свойство упоминается в исследованиях основанных на применении *L. rhamnosus* GG при наличии апоптоза по причине активации цитокинов [133; с.50959–50965].

Пробиотики способствуют идентификации клеток дендритного типа, что приводит к повышению Т-клеточного ответного воздействия адаптивного типа [110; с.132–137]. Данный механизм позволяет осуществлять резку перестройку из Th0 в Th1 лимфоциты и повышению цитокинов провоспаления при наличии патогенной флоры [23; с.16-24].

Это и объясняет то, что *L. rhamnosus* GG имеет иммуностимулирующие свойства, данные свойства проявляются как снижение воспалительных процессов кишечного эпителия. использование пробиотиков *L. rhamnosus* GG является оптимальным дополнением к проводимому лечению при наличии диареи инфекционного характера у лиц детского возраста [118; с.658–72].

Лактобактерии в процессе курации и предотвращения диареи обеспечивают экспрессию локального защитного ответа слизистых слоев кишечника за счёт выработки IgA и IgG, INF, а также синтезе веществ, имевших антибактериальный эффект, который способствует снижению закрепления патогенной флоры на стенке кишечника [67; с.1361]

Выявленные виды *B. Lactis* Bb-12 и *S. Thermophilus* локализующиеся в составе молочных смесей имеет позитивный эффект на организм ребёнка, и приводит к уменьшению актов колик кишечного типа и проявлениям раздраженности у лиц принимавших пробиотики, относительно группы контроля. Исследование доказало хорошую переносимость и безопасность *B. lactis* Bb-12 и *S. Thermophilus* при условиях продолжительного приема [122; с.261–267].

Из всех перечисленных выявленных штаммов, самым результативной микрофлорой для предотвращения патологии является *L. rhamnosus* GG, которая снижается вероятность развития инфекции назокомиального типа в

органах ЖКТ, а также в респираторные системы в детских лечебных учреждениях [85; с. e1171–1177].

Имеются предположения, что у детей с высоким содержанием клостридий и снижением концентрации бифидобактерий отмечается наиболее частая встречаемость патологии атопического дерматита и бронхиальной астмы [88; с.270–275, 91; с.15–20].

На сегодняшний день испытание лакто- и бифидобактерий приводит к повышению противовоспалительной и противоаллергической реакции, что способствует замене и восполнению нехватки микрофлоры кишечника и оптимизации процессов проницаемости стенки кишечника [98; с.179-185].

Эффект пробиотиков основан на конкуренции микроорганизмов, а именно на выделении антибиотиков, реорганизации слизистых слоев кишечника и стимуляции кишечного ответа [119; с.72]. есть вероятность, что пробиотики приводят к повышению выработки IgA и уменьшению секреции цитокинов провоспаления и цитокинов аллергического ряда [91; с.15-20].

Данные факты подтверждают необходимость контроля качества препаратов пробиотического ряда, а именно контроль жизнеспособности, количества и концентрации микробов. Главными пробиотиками являются микробы которые выделяют молочную кислоту, которые являются естественной флорой кишечника: лактобактерии являющиеся анаэробами факультативного типа, в то время как бифидобактерии являются анаэробами облигатного типа [59; с.487-490, 80; с.2-7, 111; с.279-289], так же стоит упомянуть представителей кишечной флоры *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium*. среди пробиотиков отмечаются такие группы как биоэнеросептиков которые не отмечаются в нормальной биофлоре и не имеют свойства элиминировать микрофлору кишечника, к ним относятся *Bacillus subtilis*, *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces cerevisiae* [49].

Показателями для применения пробиотиков является их безопасность, не имения патогенных свойств, наличие капсулы выдерживающей кислотную среду, а также возможность колонизации кишечника [59; с.487-490, 80; с.2-7,

111; с.279-289]. Кроме пробиотиков для контроля оптимальной функции кишечника учувствуют и пребиотики являющиеся не усваиваемыми компонентами пищи, которые стимулируют рост и обменные процессы ряда бактерий нормальной флоры толстого кишечника [75; с.259-275].

Пробиотики имеют ряд основных функций, которые в свою очередь влияют на многие системы. Основные задачи пробиотиков составляют процессы улучшения численности и качества микрофлоры ЖКТ, путем борьбы с патогенной флорой в ходе борьбы за главенство в просветах ЖКТ, которые достигается путем образования антибактериальных веществ на подобии перекиси водорода и окиси азота [29; 286 с., 50; 79 с.].

Колонизация кишечника такими бактериями как *Bifidobacterium infantis* 35624 и *Lactobacillus salivarius* UCC118 обеспечивает повышение защитного иммунного ответа на внешние патогены.

Подавляющий эффект пробиотиков на патогенную микрофлору обеспечивается за счет повышения проникновения эпителия кишечника, что способствует процессам окисления сульфгидрильных групп их жиров [93; с.141-152].

А так же пробиотики синтезируют питательные вещества имеющих малые молекулярные массы, антиоксиданты, факторы развития, ферменты и другие биологически активные вещества которые оказывают эффект на водно-солевой, жировой, АК, и энергетические процессы обмена, в том числе ОВР баланса на уровне всего организма, в частности на эпигеномный контроль активации генов хозяина; оказывает стимулирующий эффект на развитие врожденного и адаптивного иммунного ответа, инактивация соединений имеющих токсические свойства [29; 286 с., 50; 79 с.].

Микрофлора имеет в составе молозива, при поступлении которого наблюдается гибель патогенной флоры и формирование условия для развития благоприятной микрофлоры кишечника ребенка [26–28].

Gil A. (1986) в своих научных трудах утверждает, что дети, находящиеся на заменителях грудного молока, которая богатая нуклеотидами имеют флору

промежуточного типа относительно детей, кормящихся грудью или на полностью искусственном питании [33].

Есть информация, что нуклеотиды стимулируют развитие бифидобактерий и уменьшают содержание лакто- и энтеробактерий [34].

Наиболее важным фактом является то, что у младенцев отмечается незрелость механизмов защиты против инфекционного агента, а также повышенную проницаемость кишечной стенки что повышает шансы на заражение, и как раз в данный период времени отмечается становление микрофлоры кишечника, которая выполняет протективные функции, в силу колонизационных процесс состав кишечника ребенка приобретает взрослые черты, численно по наступлению 2х 3х лет, а по работоспособности по достижению 10-12 лет.

Без сомнения, можно утверждать, для нормального развития и формирования иммунитета важно правильно питаться. Добавление твердого прикорма для детей на естественном кормлении приводит к уменьшению концентрации бифидобакрий толстого кишечника.

К 1-2 годам у детей количественный состав кишечника приобретает значения взрослого человека, в частности численность анаэробов.

Микроорганизмы ЖКТ взрослого человека имеют в своём составе бактериоидов, бифидобактерий, эубактерий, клостридий, стрептококков, кишечной палочки и лактобацилл.

Для лиц на естественном кормлении характерна доминанция бифидобактерий, причины данного влияния остаются не до конца изученными, но есть предположение о наличии каких-либо факторов в грудном молоке матери.

Всем известно, что к снижению сопротивляемости организма и инфекционным заболеваниям приводит нехватка важных для организма микро- или макрокомпонентов питательных веществ. Качественные изменения в макрокомпонентах с повышенным потреблением некоторых

питательных веществ вызывают количественные изменения в иммунном ответе и повышает устойчивость к инфекционным заболеваниям.

Было установлено то, что есть существенные отличия кишечной флоры у детей на естественном и искусственном кормлении. При грудном кормлении отмечается доминанция бифидобактерий, в то время как при искусственном питании отмечается большое разнообразие кишечной флоры, в составе которой преобладают такие бактерии как бактероиды и бифидобактерии в равной степени. Главными составными элементами микрофлоры кишечника у детей на естественном вскармливании является наличие лактобациллы и стрептококков, в то время как при искусственном кормлении отмечается наличие стафилококков, кишечной палочки и клостридии.

Имеются многие факторы влияющие на процессы формирования и работы защитных механизмов ЖКТ, главными из которых являются биофлора кишечника и факторы пищевого типа, так как данные факторы вносят более 70% кишечной флоры, пребиотики являются компонентами, отвечающими за оптимизацию работы кишечника.

Кишечная микрофлора и пищевые факторы имеют ключевую роль в развитии и функционировании иммунной системы пищеварительного тракта, в которой сосредоточено более 70% всех иммунокомпетентных клеток, в значительной степени обеспечивающие ее нормальное функционирование, — пребиотики.

Если рассматривать правильное питание, то в наличие пребиотиков является главенствующим условием, а также обязательное содержание углеводов с низкой молекулярной массой таких как: поли- и дисахариды, олигосахариды, имеющие большое распространение в природе.

Особенностью пребиотиков является невозможность их усвоения в верхних отделах ЖКТ и толстого кишечника, а также из эффекта на рост и продуктивность нормальной микрофлоры ЖКТ

По вышеуказанным качествам материнское молоко можно смело назвать природным синбиотиком, в силу наличия в своем составе про-и пребиотиков [30, 31].

Основные задачи пробиотиков составляют процессы улучшения численности и качества микрофлоры ЖКТ, путем борьбы с патогенной флорой в ходе борьбы за главенство в просветах ЖКТ, которые достигается путем образования антибактериальных веществ на подобии перекиси водорода и окиси азота [12].

Колонизация кишечника такими бактериями как *Bifidobacterium infantis* 35624 и *Lactobacillus salivarius* UCC118 обеспечивают повышенный защитный ответ на внешние патогены.

Подавляющий эффект пробиотиков на патогенную микрофлору обеспечивается за счет повышения проницаемости эпителия кишечника, что способствует процессам окисления сульфгидрильных групп их жиров [15].

А так же пробиотики синтезируют питательные вещества имеющих малые молекулярные массы, антиоксиданты, факторы развития, ферменты и другие биологически активные вещества которые оказывают эффект на водно-солевой, жировой, АК, и энергетические процессы обмена, в том числе ОВР баланса на уровне всего организма, в частности на эпигеномный контроль активации генов хозяина; оказывает стимулирующий эффект на развитие врожденного и адаптивного иммунного ответа, инактивация соединений имеющих токсические свойства [1, 5].

Таким образом, несмотря на значительные успехи гастроэнтерологии, остаются нерешенными вопросы ее функциональной морфологии в различные периоды постнатального онтогенеза. В частности, не имеется достаточно полного представления у новорожденных млекопитающих участия структур органа в регуляции гомеостаза внутренней среды, недостаточно выясненными являются вопросы быстрых и медленных возрастных адаптаций, топографической организации системы крипта-ворсинка. Знания этих вопросов важно для закономерностей возрастной адаптации млекопитающих,

определения способности приспосабливаться к функциональным нагрузкам,
профилактике заболеваний.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе семейной поликлиники Алмазарского района. Под наблюдением в течение года находилось 122 детей (62 мальчиков и 60 девочек) раннего года жизни, получившие различные виды вскармливания (грудное молоко и детские молочные смеси).

В 1 гр. (n=22) были включены лица детского возраста, принимающих естественное кормление; вторая группа численностью 50 человек осуществляла питание посредством смесей с молочной основой без пробиотиков (первая опытная группа); в 3 гр. (n=50) – дети, получавшие детские молочные смеси с пробиотиками (вторая опытная группа);

Распределение исследованных детей по половой принадлежности было изложено в таблицах 1.

Таблица 1.

Распределение обследованных детей по возрасту.

| 1 группа | | 2 группа | | 3 группа | |
|-------------|---------------|-------------|---------------|----------------|---------------|
| 22 детей | | 50 детей | | 50 детей | |
| 12 мальчики | 10 девочки | 25 мальчики | 25 девочки | 25 мальчики | 25 девочки |

Экспериментальные исследования проводились на кафедре гистологии ТГСИ. Все животные были разделены на следующие группы: 1 гр. – контрольная группа (n=30), новорожденные крысята, находившиеся на грудном вскармливании (14 дней) с нормальной микрофлорой кишечника; 2 гр. (n=35) – новорожденные крысята с нарушенной микробиотой кишечника, находившиеся на искусственном питании без пробиотиков (первая опытная группа); 3 гр. (n=35) – новорожденные крысята с нарушенной микробиотой кишечника, находившиеся на искусственном питании с применением пробиотиков (вторая опытная группа);

2.2. Методы исследования.

Методы экспериментальных исследований

Экспериментальная часть: Новорожденные крысята контрольной группы кормились грудным молоком матери в течение 14 дней, новорожденные крысята первой опытной группы через 3 дня после грудного вскармливания переводились на искусственное питание, которых кормили коровьим молоком. Крысята второй опытной группы кормились коровьим молоком с добавлением пробиотика.

Во всех группах экспериментальных животных была изучены микрофлора тонкого и толстого отдела кишечника.

Клиническая часть: Все исследованные дети в своем анамнезе не имели тяжелых патологий либо же травматизации головного мозга. Представители всех трех групп не имели значительных вероятностей наследственного развития патологий ЦНС.

Все исследованные были рождены от беременности физиологического типа. Состояние новорожденных было оценено в 8 баллов по шкале Апгар.

Дети были обследованы педиатрами и неврологами семейной поликлиники Алмазарского района. Регистрация информации о протекании перинатального периода было произведено благодаря проведению опроса матери исследуемого ребенка с применением специализированной анкеты по стулу ребенка в перинатальном периоде.

Психосоматический статус в виде ритмов сон-бодрствование оценивали по ЭЭГ, а также средние значения длительности сна в течении суток, прогресс сна как ночного, так и дневного согласно нормам возрастных групп, количество дневных и ночных пробуждений.

Пробиотик IRID B – это сорбированный пробиотик, содержащий в своем составе бифидобактерии класса *Bifidumbacterium longum* 17х и *Propionibacterium avidum* I. Масса 1 саше – 700 мг. В одной дозе препарата

содержится не менее 10^9 живых особей бифидобактерий и 10^7 пропионовокислых бактерий.

Способ применения и дозировка пробиотика IRID B в клинике.

Перорально. Внутрь за 30 минут до кормления с момента рождения. По $\frac{1}{4}$ саше 2 раза в день. Небольшим количеством кипяченной и остуженной воды (примерно до 37°C) растворяют содержимое саше пакета и смешивают. Препарат растворяется в течении 5 мин., образуя гомогенную взвесь.

Методика применения пробиотиков в эксперименте.

За 30 минут перед кормлением новорожденных крысят им перорально вводили с помощью 2 г. шприца смесь бифидо- и лактобактерий (пробиотик «IRID BL»), который готовили следующим образом – небольшим количеством кипяченной и остуженной воды (примерно до 37°C) растворяли в течении 5 мин. содержимое саше пакета и размешивали до получения гомогенной взвеси.

Гистологическое исследование

Первый забой во всех группах экспериментальных животных производили на 14 день, второй на 21 день, третий забой производили через месяц после эксперимента.

Для гистологических исследований были изучены кусочки ткани тонкой кишки.

На каждый период изучения в опытных группах осуществляли умерщвление 10 крысят. В группе контроля общее число крысят составило 30 особей.

После аккуратного препарирования и выделения желудочного и кишечного содержимого осуществлялось гистологическое исследование подвздошной, тощей и тонкой кишки. Закрепление частей органов осуществлялась, соответственно, в 10% раствор формалина. При осуществлении необходимых проводок спиртовым раствором с повышающей концентрацией осуществлялся процесс заливки парафина. Срезы парафиновой основы имели толщину в пределах 5-6 мкм, которая в дальнейшем была

окрашена посредством гематоксилина и эозина, благодаря специализированной аппаратуре «Интеграл – 2А» (Россия).

Изучение слизистых слоев имеющихся срезов осуществлялась в лишь в необходимых участках срезов. Была осуществлено измерение толщины слизистых оболочек, кишечника, а также ее подслизистой и мышечных оболочек. Была определена длина трубки железистого типа, а также глубину ямок; на срезах железистых трубок проводили подсчет каждой группы клеток по отдельности.

Исследование слизистой такни осуществлялось с изучением толщины, высоты, слизистой оболочки и имеющихся крипт, и ворсинок, вычислялся индекс слизи на одной стороне крипт и ворсинок, на поперечном срезе средней трети крипт, высоту энтероцитов в средней трети ворсинок и крипт, митотическую экспрессию (‰), концентрацию бокаловидных клеток (%), межэпителиальных лимфоцитов на поверхности ворсинок и крипт (%).

Статистический метод исследования

Исследования статистического характера были осуществлены посредством применения такой специализированной программы как Microsoft Excel – 2019.

Был осуществлен процесс выявления средних арифметических показателей (M) и ее погрешность (m), а также уровень достоверности (P). Достоверность результатов являющихся влиятельными считались при показателях $p < 0.05$.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

3.1 Структурные особенности слизистой оболочки тонкой кишки крыс при естественном вскармливании.

При рождении тонкая кишка имеет длину $68,6 \pm 4,1$ см и диаметр $3,7 \pm 0,1$, $3,0 \pm 0,2$ мм соответственно в тощей и подвздошном отделах. Её стенка, состоящая из слизистой, подслизистой, мышечной и серозной оболочек, относительно тонка и уменьшается в дистальном направлении. В слизистой оболочке различаются немногочисленные ворсинки, которые находятся на различных стадиях формирования короткие цилиндрической формы крипты.

Линейные параметры формирующихся ворсинок могут колебаться от 100 до 700 мкм составляют $602,1 \pm 25,2$ и $403,1 \pm 30,4$ мкм соответственно в тощей и подвздошном отделах кишки.

Следует отметить, что высота ворсинок уменьшается по направлению к подвздошной кишке и они становятся более переменными. Это свидетельствует о большей выраженности гистогенетических процессов в дистальном отделе органа.

Глубина крипт также отчетливо уменьшается по направлению к подвздошной кишке: от $60,0 \pm 9,8$ в тощей до $41,2 \pm 10,1$ мкм в подвздошной. Крипты разделены значительными прослойками рыхлой соединительной ткани (рис.3.1).

Поверхность ворсинок выстлана однослойной высокопризматическим каемчатым эпителием с отчетливо выраженной полярностью. Овальное ядро вытянуто вдоль клетки и располагается в базальной части клетки, апикальная поверхность имеет интенсивно эозинофильную щеточную каемку. До начала кормления надъядерная цитоплазма однородна, гомогенна, незначительно просветлена над верхним полюсом ядра. В основании ворсинок цитоплазма энтероцитов более базофильна. После начала естественного вскармливания

цитоплазма каемчатых энтероцитов ворсинок над ядром вакуолизируется. Степень ее выраженности возрастает от основания к вершине ворсинок. Указанное наблюдается до 3 недели после рождения. При голодании новорожденных крысят более 6 часов вакуолизация постепенно уменьшается, цитоплазма каемчатых энтероцитов становится однородной, гомогенно эозинофильной.

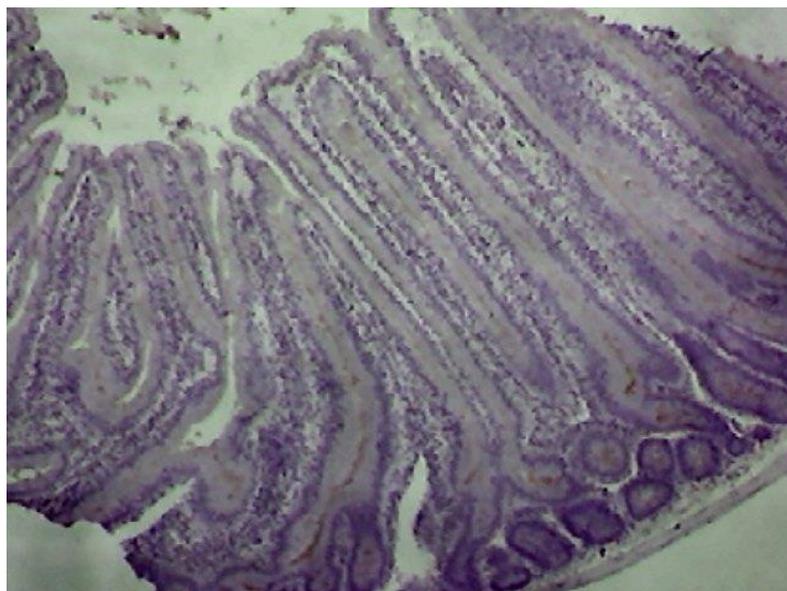


Рис.3.1. Слизистая оболочка тощей кишки крыс при естественном вскармливании. Ув.ок 10, об.10

В подвздошной кишке вакуолизация надъядерной цитоплазмы каемчатых энтероцитов наблюдается более продолжительное время.

В первые сутки после рождения крысят между каемчатыми энтероцитами на поверхности ворсинок выявляются $11,5 \pm 1,4\%$ и $12,6 \pm 1,6\%$ типичных по форме бокаловидных клеток. Их секрет интенсивно ШИК-положителен (рис 3.2); Хейл- реакция умеренная. Плотность секрета и интенсивность реакции бокаловидных клеток более значительна в подвздошной кишке.

Незавершенность структурно-функциональных перестроек слизистых слоев является фактором наличия индекса слизи значений 9.6 и 9.3 в среднем в тощей и подвздошных частях тонкого кишечника.

Соотношение энтероцитов в системе крипт - ворсинка соответственно равно в среднем 6 и 7.

Крипты выстланы однослойным низкопризматическим эпителием ($20,1 \pm 1,7$ мкм на поверхности ворсинок тощей кишки, $15,4 \pm 0,2$ мкм в среднем трети крипт). Вдоль крипт их число составляет $21,1 \pm 1,7$ и $15,1 \pm 3,5$ в изучаемых участках тонкой кишки. На поперечном срезе, а также отделах кишки число эпителиальных клеток равно $20,1 \pm 0,5$ и $17,4 \pm 0,2$. Их ядра округлой формы, располагаются в средней части клеток. Цитоплазма гомогенна, базофильна. Щеточная каемка почти не контурируется. Бокаловидные клетки в криптах не выявляются. Митотически делящиеся энтероциты обнаруживаются часто на всем протяжении крипт.



Рис.3.2. Однослойный каемчатый эпителий тонкой кишки крыс при естественном питании. Ув.ок. 10, об.10.

Между клетками крипт эпителиального типа и ворсинок тонкого кишечника лимфоциты, а также другие клетки, которые инфильтрируются из крови обнаруженного не было.

Строма ворсинок имеет немногочисленные капилляры бластные соединительнотканые клетки. Клетки гладкомышечного типа редкие и единичные, локализованы вдоль ворсинок. Снизу крипт отмечается их соединение в несформированный мышечный слой слизистой оболочки.

Подслизистая оболочка состоит из рыхлой соединительной ткани, где различаются сосуды различных калибров, нервные элементы. В мышечной оболочке внутренний циркулярный слой развит относительно сильнее, чем наружный продольный.

Таблица 3.1

Морфометрические параметры слизистой оболочки тонкой кишки крысят после рождения при естественном вскармливании. /M±m, n=30/.

| Параметры | Тощая | Подвздошная |
|--|--------------|---------------|
| Высота ворсинок, мкм. | 602,10±14,80 | 403,10±14,64* |
| Глубина крипт, мкм. | 60,00±1,16 | 41,20±1,76* |
| Индекс слизистой | 9,60±0,36 | 9,30±0,45 |
| Кол—во энтероцитов на одной стороне продольного среза: | | |
| ворсинок | 132,10±2,62 | 91,20±1,84* |
| крипт | 21,10±0,43 | 15,10±0,74* |
| Кол-во энтероцитов на поперечном срезе крипт. | 20,10±0,44 | 17,40±0,30* |
| Высота энтероцитов средней трети: | | |
| ворсинок, мкм. | 22,10±0,36 | 25,10±0,29* |
| крипт, мкм. | 15,40±0,21 | 15,10±0,28 |
| Относительное число бокаловидных клеток: | | |
| на ворсинках(%) | 11,50±0,32 | 12,59±0,64 |
| в криптах(%) | | |
| Митотический индекс (%) | 38,10±1,03 | 36,09±1,44 |

Примечание: * - отмечена достоверность различий по отношению контрольной группы (* - P<0,001; ** - P< 0,01; *** - P< 0,05);

Следовательно, уже при рождении крысят отмечается проксимально-дистальный градиент образования и формирования структурно-функциональной единицы-системы крипта-ворсинка, числа энтероцитов и других структур. Эти же данные свидетельствуют об уменьшении в дистальном направлении всасывающей поверхности тонкой кишки.

Как в первые, так и в последующие сутки после рождения крысят в слизистой оболочке тонкой кишки прослеживаются отдельные стадии закладки ворсинок и крипт, интенсивное увеличение структурно-функциональных единиц(рис.3.1,3.2).

При изучении энтероцитов ворсинок тонкого кишечника посредством электронного микроскопа на поверхности люминантного типа отмечается повышенная плотность соприкосновения микроворсинок друг к другу длина которой составляет 1.0, а шириной в 1.0 мкм; дистанция между клетками составляет 0.01 мкм. Серединная зона ворсинок сформирована из тонких фебрильных нитей, расположенных в продольной ориентации, которые имеют свободные концы верхушки. От плазмолеммы микроворсинок к наружу отходят тончайшие нитевидные структуры, образующие гликокаликс. Однако он выражен менее, чем у взрослых млекопитающих(рис.3.3).

До кормления под основанием микроворсинок энтероцитов ворсинок тощей или подвздошной кишок выявляется гомогенная бесструктурная зона шириной 0,5-1,0 мкм, где обнаруживаются единичные эндоцитозные везикулы, неглубокие выпячивания плазмолеммы.

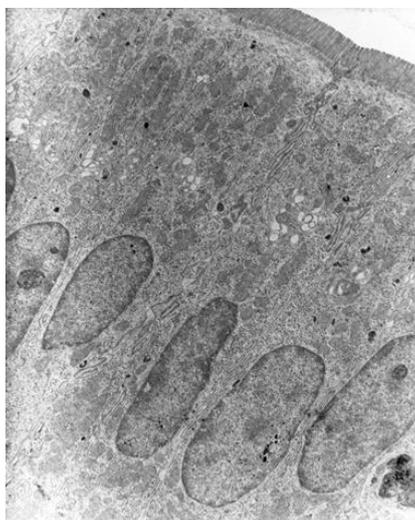


Рис.3.3. Однослойный призматический эпителий тонкой кишки у крыс при естественном вскармливании. Ув.5600.

Терминальная сеть, которая у половозрелых млекопитающих представляет собой специализированную структуру апикальной части цитоплазмы энтероцитов, в клетках новорожденных не является.

В цитоплазме энтероцитов тощей подвздошной кишки каемчатого типа, локализованной над ядром, визуализируется митохондрии различной формы и размеров. Матрикс данных элементов клетки имеет плотность средних значений, с среднее число крипт(Рис3.4).

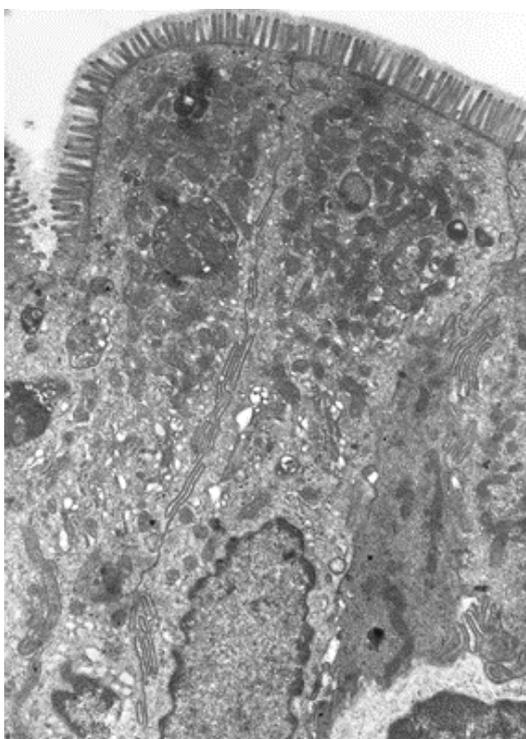


Рис.3.4. Митохондрии различной формы в цитоплазме энтероцитов тонкой кишки у крыс при естественном вскармливании. Ув.5600.

Профили гранулярной сети эндоплазматического типа имеет среднее развитие, часто взаимодействует с митохондриями, локализуясь по периметру. Профили гладкой сети эндоплазматического типа имеет слабое развитие. Аппарат Гольджи локализуется в надъядерной цитоплазме, до момента кормления имеет короткие плоские цистерны, с одиночных везикул. после кормления отмечается быстрое увеличение цистерн, вакуолей, но везикул

мало. Имеет среднее число митохондрий рибосом и полисом локализуется практически везде. На базальной части отмечается наличие митохондрии малых размеров, имеющих сферическую форму, фрагменты ретикулула гранулярного типа, несвязанных рибосом мало.

Всасывающие клетки имеют ядра овальной формы, которые локализуются на дне клетки. Оболочка ядра стандартного строения, редко отмечается наличие малых вдавлений. Поры ядра в среднем числе. Плазма ядра имеет среднюю плотность состоит в основном из эухроматина. Отмечается наличие нескольких плотных ядрышек, локализованных по периферии.

Латеральная плазмолемма каёмчатых энтероцитов образует комплексы соединительного типа, с глубокими вдавлениями и десмосомами. Данный комплекс локализуется на верхушке клетки, до базальной части клеток имеются многочисленные значительной протяженности интердигитации. Десмосомы наблюдаются лишь до уровня верхней трети клеток(рис.3.5).

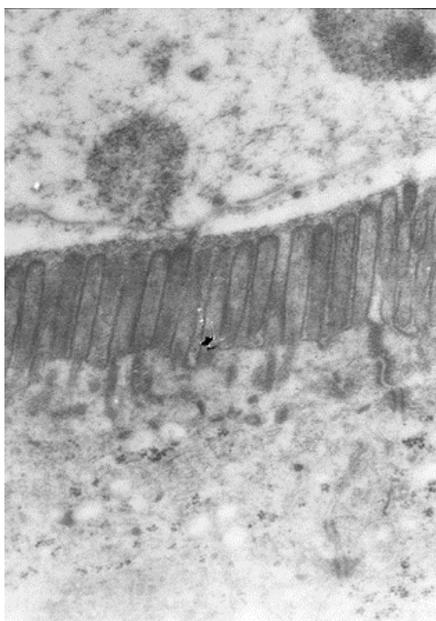


Рис.3.5. Межклеточные соединения энтероцитов тонкой кишки у крыс при естественном вскармливании. Ув.11000.

Клетки ворсинок тонкого кишечника бокаловидной формы новорожденных детей крыс имеет стандартное строение, содержит в регионе

нал ядром гранулы секреторного типа средней плотности. Ядро локализована базально и имеет овальную форму. Эндоплазматическая сеть гранулярного типа локализуется вокруг ядра. Аппарат Гольджи локализован возле ядра и занимает большое пространства, имеет в своем составе многочисленные цистерны, вакуоли, везикулы.

Клетки эпителия крипт имеют низкую форму призматического типа с короткими микроворсинками. На мембранах отмечается отсутствие гликокаликса. Под верхушечной плазмолеммой, снизу базальной части ворсинок отмечается отсутствие сети терминального типа; в составе не имеются везикулы или прочие клеточные включения. Цитоплазма имеет высокую плотность в силу повышенной концентрации рибосом свободного типа относительно клеток ворсинок. Митохондрии при сравнении в малом количестве и имеет малые размеры со средними показателями матрикса, локализованы над ядром. Составные части эндоплазматической сети гранулярного типа незначительные. Аппарат Гольджи имеет в своем составе одинокие цистерны и везикулы. Ядро при сравнении имеет большие размеры, занимает нижнюю половину клетки. Плазма ядра средней плотности в составе преимущественно эохроматин. Ядрышки в количестве от 1 до 2 штук локализованы по периферии. Среди клеток данного ряда часто встречаются клетки митоза. Латеральная плазмолемма эпителиальных клеток крипт сложных контактов не образует.

В строме ворсинок и крипт выявляются капилляры, бластные клетки, фибробласты, вытянутые вдоль эпителиального пласта. Капилляры кровеносного типа локализованы под эпителием ворсинок, имеет малые значения диаметра, покрыты 2-3 слоями плоского эпителия. Просвет новых сосудов практически не визуализируется вблизи сосудов крипт и ворсинок, между дифферирующимися клетками стромы выявляются единичные нервные волокна и нервные окончания.

По итогу при рождении все слои тонкого кишечника крыс имеет четкое визуальное различие. Стоит отметить, что формирования формы, которое

началось в утробе и длится после рождения имеет дистальный вектор. Клетки ворсинок и крипт имеют топографическую и функциональные отличия: выполняю выделительную, всасывающую генеративные задачи. Наличие клеток в состоянии митоза говорит о постоянной дифференциации, и непрерывной работе клеток в системе складка-ворсинка. Неимение слизистой оболочки в собственной пластинке вдоль тонкого кишечника дифференцировки клеток (плазмоцитов, лимфоцитов, макрофагов, тучных клеток и т.д.) говорит о несформированности защитных процессов.

Быстрые процессы формирования формы, осуществляемые в тонком кишечнике с момента рождения, говорят о постоянном увеличении структурно-функциональных элементов слизистого слоя, в частности в подвздошном кишечнике, и в меньшей степени в двенадцатиперстной и тощей кишке.

По прошествии 72 часов с момента рождения на протяжении всего тонкого кишечника наблюдается интенсивное образование ворсинок и крипт, утолщение всех оболочек.

Новообразование ворсинок отмечается между ранее сформированными, и они имеют либо короткую пальцевидную, либо конусообразную форму. Их поверхность, как и ворсинок, выстлана одним слоем цилиндрических каёмчатых энтероцитов, цитоплазма которых вакуолизирована. Новообразование крипт происходит в результате выпячивания соединительной ткани собственной пластинки в основание формирующихся крипт, либо у основания ворсинок, где эпителий впячивается в подлежащую ткань. Те новообразования структурно-функциональных единиц такие, как и при рождении животных (рис.3.6).

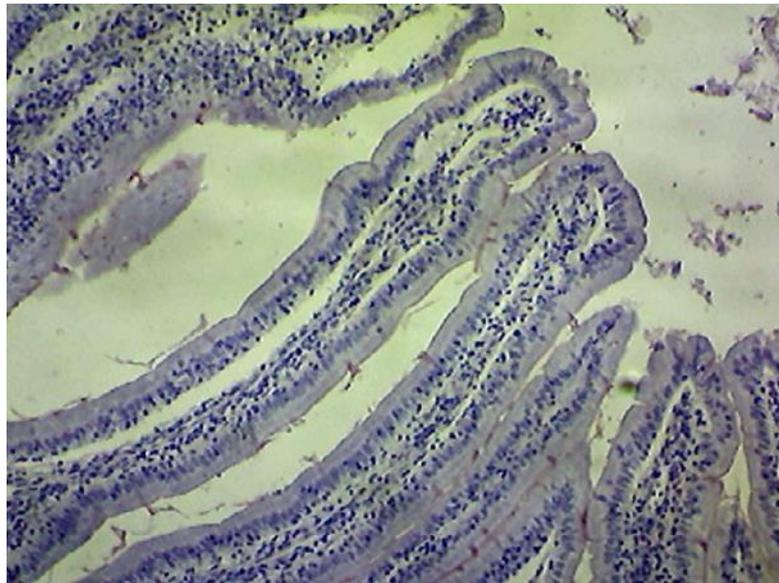


Рис.3.6. Ворсинки тощей кишки крыс при естественном вскармливании на 3 сутки. Ув.ок 10, об.4.

Электронномикроскопически через 3 суток после рождения крысят в межпищеварительный период в основании микроворсинок каемчатых энтероцитов ворсинок тощей кишки выявляется значительное число эндоцитозных инвагинаций плазмолеммы, тубуло-везикулярные структуры, содержимое которых низкой электронной плотности. Комплекс Гольджи умеренно развит: наряду с вакуолями, многочисленными везикулами отмечаются расширенные цистерны. Изредка в их полостях обнаруживаются хиломикроноподобные частицы. В идентичных клетках подвздошной кишки эндоцитозные образования, тубуло-везикулярные структуры выявляются постоянно с началом естественного вскармливания до перехода на дефинитивное питание. Ряд тубуло-везикулярных структур в апикальной части каёмчатых энтероцитов непосредственно взаимодействуют с большим надъядерным телом, окруженным гладкой мембраной. По структуре надъядерное тело гетерогенно: оно содержит вещество различной электронной плотности, иногда примыкает мелким лизосомоподобным образованиям. Светооптически это проявляется как вакуолизация энтероцитов ворсинок. По прошествии недели с момента рождения крыс слизистые

оболочки тонкого кишечника имеет практически идентичное строение как и в 3х дневном возрасте. Следует лишь отметить дальнейшее углубление крипт и возрастание структурно-функциональных единиц. Новообразование крипт и ворсинок интенсивнее в дистальном отделе тонкой кишки. Вдоль тонкой кишки отмечается постепенное утолщение всех слоев за счет новообразования сосудов, увеличения массы соединительной и мышечной тканей. Электронномикроскопически энтероциты ворсинок и крипт аналогична таковой 1-3 суточных крысят. Как и в предыдущие сроки исследования в каемчатых энтероцитах отчетливо выявляются эндоцитозные образования основания микроворсинок и апикальной части клеток. В надъядерной зоне отмечаются ультраструктурные признаки транспорта абсорбированных ингредиентов грудного молока. В нижней трети крипт низкопризматические энтероциты находятся на различных стадиях интерфазы клеточного цикла. В верхней трети наблюдается их дифференцировка во всасывающие и бокаловидные клетки. Через 2 недели после рождения крысят все оболочки тонкой кишки равномерно утолщаются. Слизистая оболочка состоит из высоких пальцевидных ворсинок без выраженных складок на боковых поверхностях. Их высота в тощей кишке равна $623,1 \pm 21,3$ мкм, в подвздошной $501,4 \pm 25,1$ мкм. В этот срок исследования также продолжают формообразовательные процессы: наблюдаются короткие и средней величины пальцевидные ворсинки, крипты разделяются врастающей снизу соединительной тканью (рис.3.7).

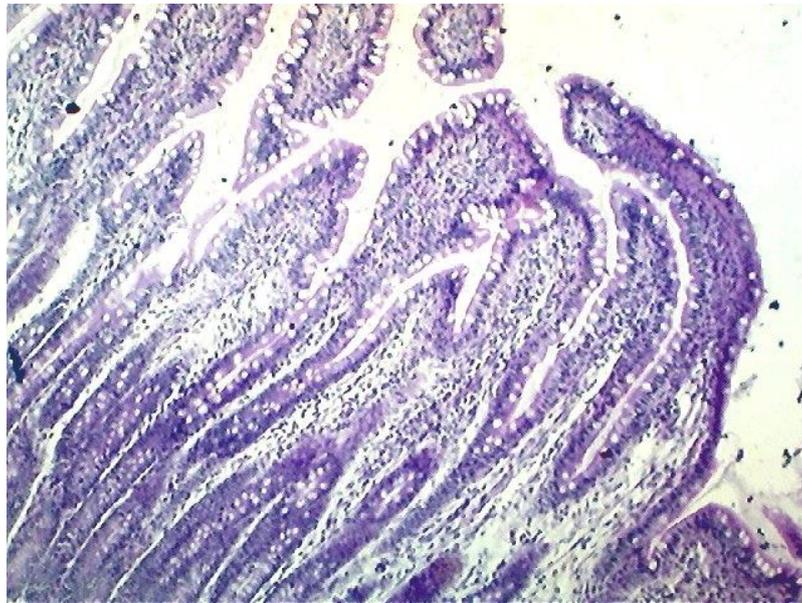


Рис.3.7. Ворсинки и крипты тощей кишки крыс при естественном вскармливании на 14 дней. Ув.ок.10. об 10.

Каемчатые энтероциты ворсинок высокопризматической формы, располагаются в один ряд на тонкой базальной мембране. Люменальная их поверхность интенсивно эозинофильна на всем протяжении ворсинок и частично на клетках формирующихся крипт. Цитоплазма энтероцитов ворсинок вакуолизирована, ядра в базальной части. В средней трети ворсинок высота эпителиальных клеток равна $25,0 \pm 0,2$; $25,0 \pm 0,1$ соответственно в тощей и подвздошной отделах кишки, т. е. уменьшается по направлению к дистальной части органа. На поверхности ворсинок, между каемчатыми энтероцитами отмечаются типичные по форме бокаловидные клетки, интенсивно окрашивающиеся на нейтральные и кислые гликозаминогликаны. Их число возрастает по направлению в подвздошной кишке. Крипты за 2 недели постнатальной жизни увеличиваются и в количестве и по длине. В результате, имея ту же цилиндрическую форму, располагаются плотно друг к другу. Имеют глубину $229,2 \pm 7,4$ и $183,2 \pm 12,4$ мкм соответственно в тощем и подвздошном отделах ($P < 0,001$). По сравнению с односуточными крысятами глубина крипт увеличилась в изучаемых отделах тонкого кишечника примерно на 2.4 и 4 раза. Относительно данных

увеличений также отмечался рост числа поверхностных клеток. Это привело к снижению относительного числа делящихся клеток в каждой крипте. Индекс слизистой в тощей и подвздошной кишке равен соответственно 2,6; 2,7. Высота энтероцитов в среднем трети крипт и их число на поперечном срезе крипт за две недели развития крысят почти не изменилась. С 3 суток после рождения в верхней трети крипт определяются бокаловидные клетки, секрет которых интенсивно Хейл-позитивен; ШИК-реакция умеренная.

Электронномикроскопически по прошествии двух недель с момента рождения клетки эпителия ворсинок и складок тонкого кишечника имеют почти ту же структуру, что и 1-3 суточных крысят. Строма ворсинок и крипт состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани, в которой встречаются многочисленные бластные клетки сформированные и формирующиеся капилляры, нервные окончания.

У крысят к концу второй недели жизни общая длина тонкой кишки равна $94,3 \pm 4,6$ см. диаметр и толщина ее оболочки постепенно уменьшаются в дистальном направлении. Толщина слизистой оболочки, в частности уменьшается в среднем на 220 мкм: от 925 мкм в тощей до 708 мкм подвздошной кишке.

Таким образом, у крысят в течение двух недель после рождения происходит интенсивное новообразование и рост ворсинок и крипт. Гистогенез структурно-функциональных единиц наблюдается вдоль всего органа. Как и при рождении существенно различаются целый ряд морфологических параметров в тощей и подвздошном отделах и свидетельствует о существовании проксимально-дистального градиента вдоль кишечной трубки. По-видимому, эти особенности генетически детерминированы. Если в естественных условиях в течение недель жизни крысят вскармливается только материнским молоком, то через 1 месяц они переходят на окончательное питание. Общая длина тонкой кишки достигает $122,6 \pm 5,7$ см, диаметр $7,3 \pm 0,7$ и $6,8 \pm 0,4$ мм в среднем в тощем и подвздошном отделах. Находящиеся снизу ядра чаще всего принимают округлую форму, не

имеют контакта с ретикулумом. Аппарат Гольджи локализуется на верхней части клетки, число вакуолей незначительно, цистерны не имеют расширений, численность везикул средних значений. Рибосомы свободного типа, а также полисомы отмечаются во всех частях клетки. В редких случаях в цитоплазме над ядром отмечается наличие маленьких образований по типу лихосом, которые имеют высокую плотность и не имеют конкретной локализации. Численность и размеры данных включений могут варьировать с момента кормления, возможно в силу всасывания каких-то недостаточно расщепленных веществ.

Ядра всасывающих клеток овально вытянутой формы, выявляются нижней части клетки. Одно или два ядрышка имеющих высокую плотность, визуализируются на периферии, численность их гетерохроматина в равных количествах. Гетерохроматин локализуется эксцентрично. Поры ядра в среднем числе. Внешняя мембрана ядра имеет единичные связи с эндоплазматическим ретикулумом гранулярного типа. Плазмолема эпителиальной клетки ворсинок боковой локализации создает соединительную систему, множественные умеренного характера интердигитации, десмосомы. В средней и нижней трети крипт клеток эпителия малой формы типа призмы ядром, локализованным в центре клетки с округлой формой. Цитоплазма ядра состоит по большей части из эухроматина, с множеством пор. Органелл цитоплазмы в небольшом количестве, эндоплазматическим ретикулум гранулярной формы не отмечается. Аппарат Гольджи состоит из одиночных цистерн короткой формы, везикул, а вакуоли отсутствуют. Митохондрии единичны, они мелкие, округлой формы, распределены равномерно по цитоплазме. Рибосомы свободного типа многочисленны, отмечаются по всей клетке. На поверхности верхушки посредством плазмолеммы образуются одиночные микроворсинки. По боковым поверхностям плазмолемма не формирует вдавлений и соединений.

В верхней трети складок клеток эпителия распределяются, тем самым обретая функцию всасывания либо образования клеток, вырабатывающих

слизь. Данное явление приводит к повышению размеров мембраны эндоплазматического ретикулума гранулярной формы, при условии снижения количества рибосом свободного типа.

При равномерном утолщении всех оболочек органа ворсинки в слизистой оболочке имеют длину $645,3 \pm 11,5$ и $556,0 \pm 15,5$ соответственно в тощем и подвздошном отделах. В тощей кишке они пальцевидной, реже листовидной формы с инвагинациями вдоль боковой поверхности. Число вновь образующихся ворсинок значительно меньше, чем в предыдущие сроки исследования. В подвздошной кишке ворсинки чаще листовидной формы. Крипты вдоль тонкой кишки имеют цилиндрическую форму, глубину $266,7 \pm 6,1$ и $227,3 \pm 9,8$ мкм соответственно в тощем подвздошном отделах. В результате индекс слизистой вдоль всей тонкой кишки становится равным 2,4. В виду того, что за 2 недели в основном углубились крипты подвздошного отдела соответственно возрастает и число энтероцитов продольном срезе и клеточный пул в них.

Вдоль тонкой кишки митотический индекс составляет среднем $20,8 \pm 1,3\%$. Следует отметить, что к указанному сроку исследования не только индекс слизистой приближается к таковым взрослым животным, но и крипты завершают топографическое становление. В нижней и средней ее трети располагаются митотически делящиеся, в верхней-дифференцирующиеся на всасывающие, бокаловидные и эндокринные. Электронномикроскопически признаки клеток проявляются очень отчетливо.

Покрывающие ворсинки клетки кишечника имеют форму высоких призм. Каемки щеточной формы имеют высокую эозинофильность, отмечается однородная цитоплазма, которая имеет оксифильность и небольшое осветление в надъядерном участке. Ядро имеет форму овала, и локализуется у основания клетки. Электронномикроскопически щеточную каёмку энтероцитов ворсинок формируют типичные по составу микроворсинок с выраженным гликокаликсом. Фибриллы продольной

ориентации локализованных внутри микроворсинок вплетаются в фибриллы, расположенные поперечно в области их основания, в апикальной цитоплазме.

Апикальная плазмолемма между основаниями микроворсинок эндоцитозных везикул не образует. Ниже уровня хорошо развитой терминальной сети располагаются органеллы каемчатых энтероцитов. В период так называемого относительного функционального покоя, через 6 часов после последнего кормления, профили гранулярного эндоплазматического ретикулума имеют умеренную протяженность в надъядерной цитоплазме. Профили гладкого ретикулума немногочисленны, отмечаются в верхушке клетки. Форма митохондрий переменна, классические митохондрии локализуются над ядром.

По итогу к моменту перехода на окончательное питание отмечается завершения развития слизистых оболочек тонкого кишечника, а именно: в складках можно выделить средние и нижние части, локацию пролиферирующих, и мало преобразованных клеток. Верхушка концентрирует клетки преобразующиеся в бокаловидные и всасывающие клетки. Данное разделение зон крипт говорит об их сложной организованности и переходе на конечный вид питания. Данные перемены являются главным этапом формирования системы крипта-ворсинка.

К этому времени на ворсинках резко увеличивается число межэпителиальных лимфоцитов. Они чаще всего располагаются на уровне ядер энтероцитов или ниже.

Окраска на гликозаминогликаны позволяет установить криптально ворсинчатый и проксимо-дистальный градиент и распределения в бокаловидных клетках и на поверхности слизистой оболочки тонкой кишки.

В собственной пластинке слизистой оболочке тонкой кишки крыс через 1 месяц после рождения обнаруживаются кровеносные и лимфатические капилляры, многочисленные лимфоциты, фибробласты, плазмоциты, тучные, эозинофильные клетки, макрофаги. Выявляемая перестройка стромы

ворсинок и крипт свидетельствует также о ее становлении времени перехода на окончательное питание.

После перехода на окончательное питание до 3-6 мес. после рождения повышаются показатели длины и диаметра тонкой кишки. При условиях неизменности общей картину слизистой оболочки, дает условия для повышения численности ворсинок и крипт и как вытекающее повышение значений пищеварения и всасывания поверхности.

Толщина слизистого слоя имеет поэтапное снижение от тощей к подвздошной. Схожая тенденция выявлена и по отношению к длине ворсинок, высоты клеток кишечника и поверхности гидролитического профиля. По данному вектору отмечается повышение численности клеток бокаловидной формы и митотическая активность эпителиальных клеток.

На всем протяжении органа ворсинки в основном пальцевидной, реже листовидной формы с многочисленными инвагинациями вдоль боковой поверхности. В подвздошной кишке они короче, шире и реже, чем в тощей. Крипты цилиндрической формы, с узким просветом, как правило, не разветвляются; друг от друга и мышечной пластинки слизистой оболочки отделены тонким слоем рыхлой соединительной ткани.

Слизеобразующие бокаловидные клетки наиболее многочисленны в верхней трети крипт и нижней половине ворсинок, постепенно увеличиваются по направлению к подвздошной кишке.

Складки сверху покрыты эпителием малой призматической формы, имеющей один слой, высота имеет постепенный рост по вектору основание-устье и имеет в среднем 16 мкм.

Верхушка энтероцитов в средних и базальных зонах ворсинок имеет малое количество микроворсинок. По мере профилирования длина микроворсинок повышается и приобретает форму цилиндра.

Их длина 0,4-0,6 мкм, гликокаликс слабо развит. В цитоплазме органелл мало, много свободных рибосом. Ядро овальное, округлое, занимает значительную часть клетки. Нуклеоплазма состоит преимущественно из

эухроматина, одного-двух электронноплотных ядрышка. Среди этих малодифференцированных клеток часто выявляются митотически делящиеся эпителиальные клетки. Чаще они находятся в про- и метафазе митоза. Ворсинки тонкой кишки выстланы однослойным высокопризматическим эпителием, среди которых отчетливо различаются всасывающие и бокаловидные клетки. Их ультраструктура у 3-6 мес. и одномесячных животных практически одинакова. Поэтому они нами не описываются. Строма ворсинок имеет в своем составе клетки соединительной ткани рыхлого типа, белых кровяных телец, волокон коллагенового и ретикулярного типа, а также межклеточного вещества. Тут же локализуется капилляры кровеносного и лимфатического типа, составляющие микроциркуляторный поток, нервные волокна и их терминалы.

Таблица 3.2

Морфометрические параметры слизистой оболочки тонкой кишки крыс через 14 дней после рождения при естественном и искусственном вскармливании. /M±m, n=30/.

| Параметры | Тощая | Подвздошная |
|--|--------------|---------------|
| Высота ворсинок, мкм. | 623,09±13,44 | 501,41±17,79* |
| | 601,61±12,41 | 490,79±13,83* |
| Глубина крипт, мкм. | 229,20±7,60 | 183,20±4,45* |
| | 203,10±7,81 | 162,39±5,51* |
| Индекс слизистой | 2,60±0,22 | 2,70±0,09 |
| | 3,00±0,25 | 3,01±0,27 |
| Кол-во энтероцитов на одной стороне продольного среза: | | |
| ворсинок | 146,19±3,74 | 115,20±2,76* |
| | 74,09±4,10 | 70,30±2,06 |
| крипт | 60,09±2,62 | 47,20±0,83* |
| | 31,59±2,62 | 30,59±1,18 |
| Кол-во энтероцитов на поперечном срезе крипт. | 20,10±0,24 | 20,20±0,24 |
| | 20,40±0,28 | 20,29±0,37 |
| Высота энтероцитов средней трети: | | |
| ворсинок, мкм. | 25,09±0,28 | 24,99±0,14 |
| | 23,19±0,29 | 22,71±0,31 |
| крипт, мкм. | 15,30±0,31 | 15,50±0,21 |
| | 15,10±0,25 | 15,39±0,28 |

| Относительное число бокаловидных клеток: | | |
|--|------------|--------------|
| на ворсинках, % | 15,09±0,64 | 18,90±0,82** |
| | 19,80±0,60 | 24,31±1,02** |
| в криптах, % | 11,40±0,92 | 7,01±0,25* |
| | 13,50±0,88 | 14,20±0,51 |
| Митотический индекс, % | 11,59±0,65 | 13,09±0,39 |
| | 15,70±0,74 | 15,10±0,43 |

Примечание: * - отмечена достоверность различий по отношению контрольной группы (* - P<0,001; ** - P< 0,01; *** - P< 0,05);

Таким образом, после перехода на окончательное питание тонкого кишечника, осуществляющая высоко физиологические задачи имеет сложное строение и состоит из множества видов тканей и клеток.

Таблица 3.3

Морфометрические параметрм слизистой оболочки тонкой кишки крыс через 1 месяц после рождения при естественном и искусственном вскармливании /M±m, n = 30/.

| Параметры | Тощая | | Подвздошная | |
|---|---------------------------|---|-----------------------------|---|
| | M | m | M | m |
| Высота ворсинок, | 645,30±16,00 | | 557,99±16,50** | |
| | 332,10±9,73 ^x | | 282,00±6,27* ^x | |
| Глубина крипт, | 266,70±4,08 | | 227,29±3,81* | |
| | 285,09±3,65 ^{xx} | | 302,80±3,41*** ^x | |
| Индекс слизистой | 2,41±0,11 | | 2,40±0,11 | |
| | 1,20±0,07 ^x | | 1,00±0,05*** ^x | |
| Кол—воэнтероцитов на одной стороне продольного среза: | | | | |
| ворсинок | 140,31±3,40 | | 129,30±2,77** | |
| | 76,70±1,75 ^x | | 61,30±1,55* ^x | |
| крипт | 65,10±1,04 | | 56,20±0,93* | |
| | 51,20±0,97 ^x | | 41,10±0,66* ^x | |
| Кол—воэнтероцитовнапопечечном срезе крипт. | 20,80±0,22 | | 20,60±0,35 | |
| | 24,09±0,28 ^x | | 20,11±0,23* | |
| Высота энтероцитов средней | | | | |
| трети: ворсинок, | 25,40±0,25 | | 25,30±0,24 | |
| | 23,00±0,25 ^x | | 22,10±0,23 ^x | |
| крипт, | 15,80±0,21 | | 15,91±0,25 | |
| | 15,00±0,14 ^{xx} | | 14,69±0,20*** ^{xx} | |

| | | |
|---|-------------------------|----------------------------|
| Относительное число бокало-видных клеток: | | |
| на ворсинках | 18,40±0,82 | 24,40±0,81* |
| | 26,50±0,65 ^x | 28,61±0,75 ^{xx} |
| в криптах | 17,90±0,26 | 32,59±0,28* |
| | 25,81±0,32 ^x | 37,10±0,22 ^{*x} |
| Митотический индекс | 20,80±0,49 | 20,40±0,52 |
| | 26,11±0,41 ^x | 27,70±0,46 ^{***x} |

Примечание: * - отмечена достоверность различий по отношению контрольной группы (* - P<0,001; ** - P< 0,01; *** - P< 0,05); ^x - отмечена достоверность по отношению 1 опытной группы (^x - P<0,001; ^{xx} - P< 0,01; ^{xxx} - P< 0,05)

Таблица 3.4

Морфометрические параметры слизистой оболочки тонкой кишки крясят через 3 месяца после рождения при естественном и искусственном вскармливании / M±m, n = 30; n = 35/.

| Параметры | Тощая | | Подвздошная | |
|---|--------------------------|---|----------------------------|---|
| | M | m | M | m |
| Высота ворсинок, | 649,60±17,27 | | 559,71±14,77* | |
| | 550,01±5,38 ^x | | 373,09±5,26 ^{*x} | |
| Глубина крипт, | 283,31±3,89 | | 225,70±3,32* | |
| | 623,60±3,54 ^x | | 520,10±3,60 ^{*x} | |
| Индекс слизистой | 2,29±0,12 | | 2,40±0,10 | |
| | 0,79±0,05 ^x | | 0,70±0,04 ^x | |
| Кол— воэнтероцитов на одной стороне продольного среза: | | | | |
| | ворсинок | | 125,01±2,58** | |
| | 99,30±1,57 ^x | | 73,10±1,35 ^{*x} | |
| крипт | 75,10±1,08 | | 56,20±0,93* | |
| | 65,99±0,74 ^x | | 49,30±0,64 ^{*x} | |
| Кол— воэнтероцитовнапопе- ечном срезе крипт. | 21,40±0,34 | | 21,40±0,31 | |
| | 23,11±0,27 ^x | | 20,10±0,26 ^{*xx} | |
| Высота энтероцитов средней трети: | | | | |
| | ворсинок, | | 25,61±0,27** | |
| | 27,00±0,25 | | 22,90±0,22 ^{***x} | |
| | 23,71±0,17 ^x | | | |

| | | |
|--------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| крипт, | 15,91±0,23 | 16,01±0,17 |
| | 14,09±0,14 ^x | 14,00±0,14 ^x |
| Относительное число бокало- | | |
| видимых клеток: | 16,60±0,72 | 21,10±0,49* |
| на ворсинках | 26,09±0,74 ^x | 27,21±0,68 ^x |
| в криптах | 21,30±0,26 | 27,00±0,25* |
| | 30,09±0,24 ^x | 32,60±0,31 ^{*x} |
| Митотический индекс | 24,39±0,55 | 28,10±0,51* |
| | 28,59±0,47 ^x | 31,80±0,49 ^{*x} |

Примечание: * - отмечена достоверность различий по отношению контрольной группы (* - P<0,001; ** - P<0,01; *** - P<0,05); ^x - отмечена достоверность по отношению 1 ОГ (^x - P<0,001; ^{xx} - P<0,01; ^{xxx} - P<0,05)

3.2. Структурные особенности слизистой оболочки тонкой кишки крысы при искусственном вскармливании.

Как ранее было описано в разделе "Материал и методы исследований", крысы каждого помета после 3-х суток естественного вскармливания делили на 2 группы: одна-контрольная (чаще всего 2 крысы) оставалась на грудном молоке, другая опытная (2-3 крыс) переводилась на искусственное кормление.

У опытных крысят на 7 день после рождения (4 сутки искусственного кормления) светооптически слизистая оболочка тонкой кишки выраженных перестроек не претерпевает. На всем протяжении органа ворсинки пальцевидно-удлиненные, выстланы одним слоем цилиндрических энтероцитов с хорошо выраженной щеточной каемкой. Ядро располагается в базальной части клеток, овальное, имеет 1-2 эксцентрично расположенных ядрышка. Над ядром цитоплазма вакуолизирована, особенно значительно в клетках средней и верхней трети ворсинок. В большинстве каемчатых энтероцитов вакуоли крупные, занимают почти всю надъядерную цитоплазму (рис. 3.8). Лишь у основания микроворсинок они очень мелкие. Если у естественно вскармливаемых вакуолизация умеренная, прогрессивно уменьшается в течение 3-х часов после кормления, то при искусственном

кормлении она более выражена и наблюдается на протяжении 6 часов после последнего кормления. Каемчатый энтероциты ворсинок плотно прилегают друг к другу межклеточных расширений не отмечается. Единичные бокаловидные клетки выявляются между ними ШИК- и Хейл - позитивны и находятся в состоянии накопления секрета или переполнены им.

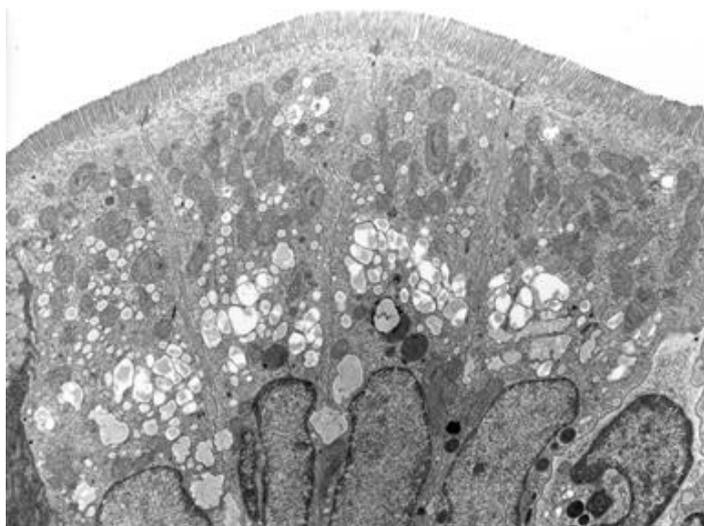


Рис.3.8.Однослойный каёмчатый эпителий тощей кишки при искусственном вскармливании. Ув.5600.

Между описанными ворсинками выявляются единичные короткие пальцевидные формирующиеся ворсинки. На их поверхности энтероциты также вакуолизированы, т. е. они принимают участие в абсорбции веществ, находящихся в полости кишки. Крипты короткие, отделены значительными прослойками соединительной ткани и выстланы низко призматическими эпителиоцитами. Их ядра округлые или несколько овальные, занимают нижнюю половину клетки. Цитоплазма гомогенна, базофильна. На всем протяжении крипт отмечаются фигуры митоза.

Строма ворсинок состоит из рыхлой соединительной ткани, мышечные клетки и капилляры располагаются за базальной мембраной каемчатых энтероцитов. В строме отдельных ворсинок за базальной мембраной, особенно верхней части ворсинок имеются бесструктурные зоны (рис.3.9).

Соединительная ткань между криптами относительно бедна клетками. Как правило здесь обнаруживаются кровеносные капилляры, направляющиеся в строму ворсинок.

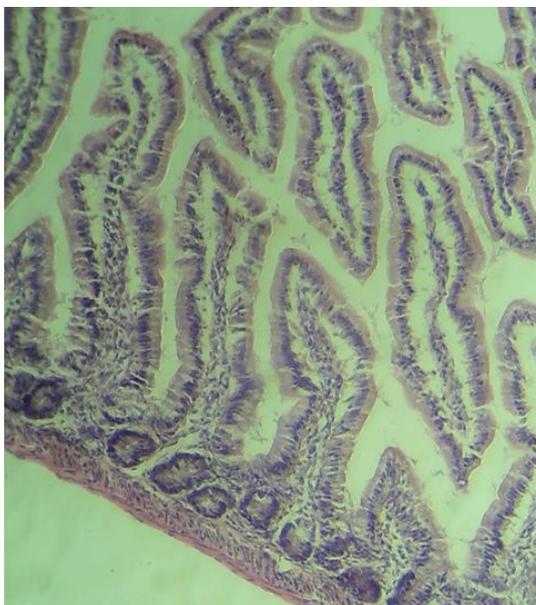


Рис.3.9. Слизистая оболочка тонкой кишки при искусственном вскармливании на 4 сутки опыта. Ув.ок.10., об.4.

Подслизистая оболочка относительно хорошо развита и состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани. Наряду волокнами здесь между трудно дифференцируемыми клетками выявляются многочисленные кровеносные сосуды, имеют различный диаметр и толщину стенок. Сосуды, как правило расширены, кровенаполнены, эндотелий набухший. В отдельных участках артериолы прободают мышечную пластинку и проходят в слизистую оболочку.

Электронномикроскопически в цитоплазме каемчатых энтероцитов ворсинок тощей кишки выявляются крупная надъядерная вакуоль с веществом умеренной или низкой плотности, масса мелких вакуолей и различных по форме и величине эндоцитозные вакуолей и вторичные лизосомы. В основании микроворсинок различные по форме и величине эндоцитозные

образования. Комплекс Гольджи состоит из единичных вакуолей и многочисленных везикул. Митохондрия оттеснены вакуолями на периферию клетки, имеют типичную структуру. Профили гранулярного эндоплазматического ретикулума немногочисленны, относительно больше профилей гладкого ретикулума. Ядро овальной формы, имеет многочисленные поры, нуклеоплазма в основном представлена эухроматином.

В строме верхней трети ворсинок между малодифференцированными клетками и капиллярами, под базальной мембраной энтероцитов обнаруживаются значительные скопления хиломикроноподобных веществ, перемещающихся по межэндотелиальным промежуткам, как правило, в просвет лимфатических капилляров.

Через 14 суток после рождения (II сутки искусственного вскармливания) слизистая оболочка тонкой кишки истончена, относительно немногочисленные ворсинки длинные, истонченные, без складок на боковой поверхности. Их поверхность выстлана однослойным цилиндрическим эпителием, состоящим 2 типов клеток – всасывающих и слизиобразующих бокаловидных.

Во всасывающих клетках щеточная каёмка истончена, цитоплазма мелкозернистая, имеет незначительное просветление над верхним полюсом ядра. Бокаловидные клетки относительно многочисленны как в тощей, так и в подвздошной кишке, содержат умеренном количестве ШИК- и Хейл-позитивный материал. На поверхности ворсинок и межворсинчатом пространстве содержится малинового или бирюзового цвета слизистые отложения. Между каёмчатыми энтероцитами в этот срок исследования выявляются лимфоциты. Ввиду того, что ворсинки истончены, строма относительно слабо развита, содержит меньше капилляров и клеточных элементов (рис. 3.10).

В субэпителиально расположенных капиллярах выявляются стаз крови. Между капиллярами располагаются продольно ориентированные 2-3 истонченных пучка гладкомышечных клеток.

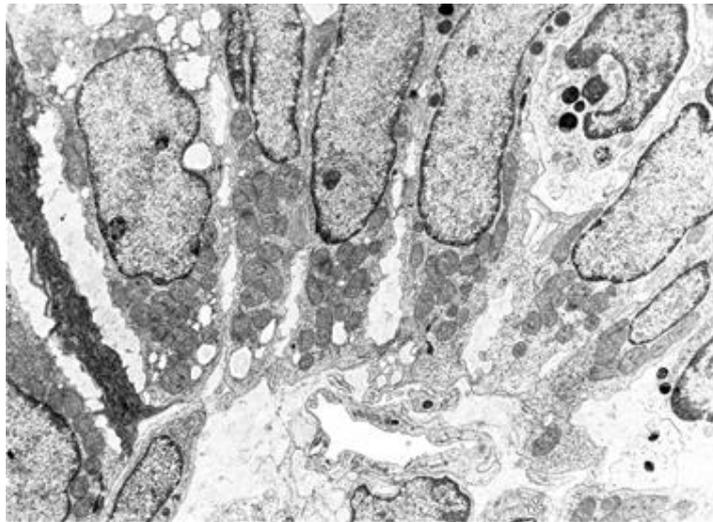


Рис.3.10. Энтероциты тощей кишки крыс при искусственном вскармливании на 14 сутки опыта. Ув.5600

Крипты представляют собой вид узких, относительно коротких цилиндров, тесно прилегающих друг к другу.

Таким образом, уже через 10-11 дней после начала искусственного вскармливания наблюдается уменьшения числа и поверхности ворсинок, соответственно этому и энтероцитов, что обуславливает существенное изменение всасывающей поверхности тонкой кишки. Это, естественно, оказывает влияние на развитие организма новорожденного млекопитающего, внутренних органов, в частности самого кишечника (рис 3.11).

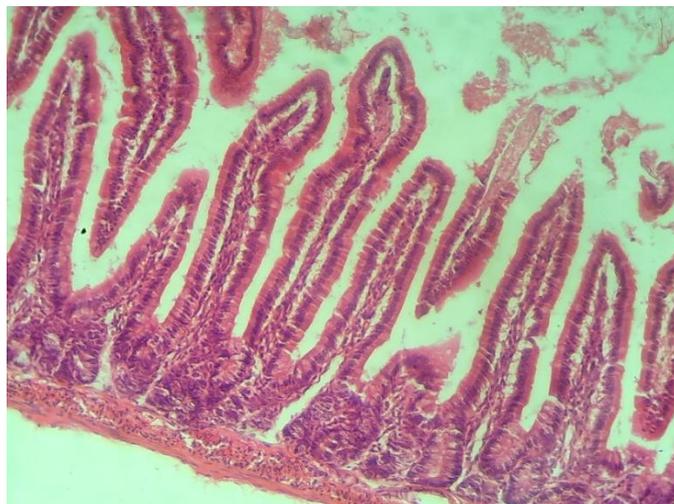


Рис.3.11. Слизиста и подслизистая оболочка тощей кишки при искусственном питании на 14 сутки опыта. Ув.ок.10.,об.4.

Через I месяц с момента рождения при переходе на взрослое питание животных группы контроля общая длина тонкой кишки опытных животных составляет $96,3 \pm 5,2$ см. ($P < 0,05$); диаметр $7,1 \pm 0,4$; $6,5 \pm 0,4$ мм в среднем соответственно в тощем и подвздошном ее отделах (табл. 3.3).

При видимом даже микроскопически истончении всей стенки тонкой кишки ворсинки слизистой оболочки имеют длину $332,1 \pm 17,3$ ($P < 0,001$) и $282,0 \pm 10,1$ ($P < 0,001$) мкм соответственно в тощем и подвздошном отделах органа, что в среднем в два раза меньше, чем у контрольных животных (табл. 3). Вдоль всей тонкой кишки они чаще листовидной, реже пальцевидной формы с инвагинациями вдоль боковой поверхности (рис.312). Новообразующие ворсинки практически не обнаруживаются. Крипты имеют цилиндрическую форму, глубину $285,1 \pm 8,0$ ($P < 0,05$), $302,8 \pm 8,1$ мкм ($P < 0,05$) соответственно в тощей и подвздошной кишке. Из-за указанных особенностей структурно-функциональной единицы тонкой кишки- системы крипта-ворсинка- индекс слизистой равен 1,2-1,0. Поверхность ворсинок выстлана однослойным высокопризматическим каемчатым эпителием, однако как в тощей, так и в подвздошной кишке она меньших размеров, чем у контрольных животных ($P < 0,001$, табл. 3). Овальное ядро располагается вдоль клетки в базальной части. Надъядерная цитоплазма однородна, гомогенна, незначительно просветлена над верхним полюсом ядра.

Между всасывающими энтероцитами ворсинок располагаются типичные по форме ШИК- и Хейл- позитивные бокаловидные клетки. У искусственно вскормленных животных относительное их число больше вдоль всей кишки. (табл. 3.3).

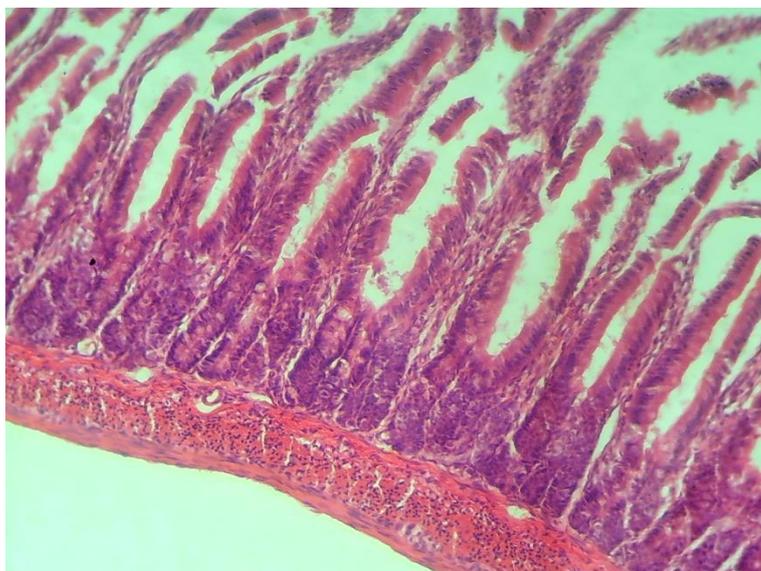


Рис.3.12. Слизистая, подслизистая и мышечная оболочка тощей кишки крыс при искусственном вскармливании на 30 сутки. Ув.ок.10, об.4.

Следует отметить также, что у опытных животных между каёмчатыми энтероцитами значительно число межэпителиальных лимфоцитов, располагающихся на различных уровнях по отношению к базальной мембране.

Крипты имеют вид узких цилиндрических трубочек, выстланных однослойным низкопризматическим эпителием. Топографически в ней отчетливо различается зона митотически делящихся клеток (нижняя и средняя треть) и их дифференцировки в процессе миграции (верхняя треть).

Сравнение ряда морфологических параметров у контрольных и опытных показало, что в средней трети изучаемых отделов тонкой кишки высота эпителиоцитов достоверно ($P < 0,05$) меньше у искусственно вскармленных (табл. 3.3). Клеточный пул эпителиальных крипт (суммарное количество эпителиоцитов, выстилающих усредненную крипту) у опытных крысят достоверно ($P < 0,05$) меньше лишь в дистальной части тонкой кишки. В проксимальной части органа сравнимое с контрольными значениями число эпителиоцитов крипт у опытных крысят обеспечивается их увеличением на поперечном срезе крипты. В криптах всей тонкой кишки опытных животных

по сравнению с контрольными отмечается относительно большее число бокаловидных и митотически делящихся клеток ($P < 0,05$: табл. 3.3).

В строме ворсинок капилляры умеренно развиты, в некоторых из них отмечается стаз. Гладкомышечные клетки численно возрастают от срока к сроку и их сокращение после фиксации вызывает появление складок различной глубины на боковых поверхностях ворсинок. В проксимальной части тонкой, где ворсинки относительно длиннее, выраженность складчатости больше, чем в дистальной.

Таким образом, через I месяц после рождения у подопытных крысят отмечаются достоверно значимые различия в длине и диаметре тонкой кишки, параметрах структурно-функциональной единицы-криптах и ворсинках, количестве эпителиоцитов на их поверхности. Это является морфологическим эквивалентом влияния искусственного вскармливания и рассматривается как одно из причин развития гипертрофии вследствие уменьшения всасывающей поверхности органа.

На основании этих данных приходим к заключению, что функциональное состояние энтероцитов ворсинок тонкой кишки опытных животных недостаточно для осуществления оптимального транспорта абсорбированных веществ в кровеносную или лимфатическую систему.

Следовательно, особенности нерационального питания крысят оказывают существенное влияние не только на развитие и становление тонкой кишки, ее структурной функциональной единицы, но и на функциональное состояние каемчатых энтероцитов, принимающих участие в транспорте нутриентов из внешней во внутреннюю среду.

Через 3 мес. после рождения опытных крысят длина тонкой кишки составляет $135,6 \pm 17,1$ см. в среднем (в контроле $224 \pm 20,3$ см. $P < 0,01$); диаметр $8,7 \pm 0,3$ и $7,4 \pm 0,4$ мм соответственно в тощем и подвздошном отделах (в контроле соответственно $11,4 \pm 0,3$ и $10,6 \pm 0,25$ мм $P < 0,05$).

Ворсинки слизистой оболочки тонкой кишки имеют длину $550,0 \pm 1,4$; $373,1 \pm 1,2$ мкм в среднем соответственно в подвздошном отделах, что

существенно меньше, чем их значения у контрольных животных ($P < 0,01$ в среднем). Вдоль всего органа они постепенно уменьшаются в дистальном направлении. Их поверхность с многочисленными складками выстилается соответствующим числом высокопризматических эпителиальных клеток.

Крипты, как и в другие сроки исследования, представляют собой узкие цилиндрической формы образования, плотно прилегающие друг к другу. Их глубина в течение последних двух месяцев увеличилась в проксимальной части тонкой кишки в 2,2, дистальной 1,7 раза (табл. 4). Соответственно этим перестройкам в каждой крипте возросло число эпителиоцитов. Однако у опытных животных высота эпителиальных клеток системе крипта-ворсинка тощего и подвздошного отделов достоверно меньше, чем у одновозрастных контрольных крысят.

Несмотря на то, что опытные и контрольные животные уже мес. находятся на окончательном питании, относительное число бокаловидных клеток в криптах и на ворсинках, а также митотический индекс достоверно ($P < 0,05$) больше у искусственно вскормленных крысят.

Между каемчатыми энтероцитами ворсинок выявляются в умеренном количестве лимфоциты.

Строма ворсинок содержит различные типы соединительнотканых клеток, кровеносные и лимфатические капилляры.

Подслизистая и мышечная оболочки опытных животных практически мало отличны от таковых контрольных крыс.

Электронномикроскопически каемчатые энтероциты ворсинок имеют типичную ультраструктуру, которая мало отличается от таковой, описанной для взрослых особей. Однако функциональные возможности всасывающих клеток контрольных и опытных животных неодинаковы. Это выражается в том, что при транспорте жира в цитоплазме клеток тощей кишки опытных крыс еще выявляются единичные липидные капли. Они медленно исчезают, со временем превращаясь хиломикроны. С помощью структур комплекса

Гольджи они выгружаются в расширения межклеточного пространства и оттуда в интерстицию ворсинок.

Через 6 мес. после рождения опытных крыс строение слизистой оболочки тонкой кишки как светооптически, так и электронномикроскопически почти идентична таковой 3 мес. животных.

Таким образом, искусственное вскармливание в ранние сроки после рождения животных вызывает отставание развития органа, структурно-функциональных единиц, каемчатых энтероцитов, изменение соотношения бокаловидных клеток, взаимоотношений в системе крипта-ворсинка, функциональных возможностей всасывающих клеток. Такие выраженные отличия структурно - функциональных параметров тонкой кишки в динамике возраста при искусственном вскармливании позволяют научно обосновать отрицательное влияние искусственного вскармливания на новорожденных.

3.3. Структурные особенности слизистой оболочки тонкой кишки крыс при рациональном питании.

У крысят искусственного кормления с пробиотиками на 7 день после рождения светооптически слизистая оболочка тонкой кишки выраженных отличие от контрольной и опытной группы практически не было. На всем протяжении органа ворсинки пальцевидно-удлиненные, выстланы одним слоем цилиндрических энтероцитов с хорошо выраженной щеточной каемкой. Ядро располагается в базальной части клеток, овальное, имеет 1-2 эксцентрично расположенных ядрышка. Над ядром цитоплазма вакуолизирована, особенно значительно в клетках средней и верхней трети ворсинок, у основания микроворсинок они очень мелкие. Крысят получавшие пробиотики вакуолизация умеренная, прогрессивно уменьшается в течение 3-х часов после кормления.

Между описанными ворсинками выявляются единичные короткие пальцевидные формирующиеся ворсинки. На их поверхности энтероциты

также вакуолизированы. Крипты длинные, отделены значительными прослойками соединительной ткани и выстланы призматическими эпителиоцитами. Их ядра округлые, занимают нижнюю половину клетки. Цитоплазма гомогенна, базофильна. На всем протяжении крипт отмечаются фигуры митоза.

Строма ворсинок состоит из рыхлой соединительной ткани. Мышечные клетки и капилляры располагаются за базальной мембраной каемчатых энтероцитов.

Соединительная ткань между криптами имеет клетки. Как правило здесь обнаруживаются кровеносные капилляры, направлявшиеся в строму ворсинок.

Подслизистая оболочка относительно хорошо развита и состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани. Наряду с этим здесь выявляются многочисленные кровеносные сосуды, имеют различный диаметр и толщину стенок. Сосуды, как правило расширены, кровенаполнены. В отдельных участках артериолы прободают мышечную пластинку и проходят в слизистую оболочку.

Электронномикроскопически в цитоплазме каемчатых энтероцитов ворсинок тощей кишки выявляются надъядерная вакуоль средней величины, масса мелких вакуолей и различных по форме и величине эндоцитозные вакуолей и вторичные лизосомы. В основании микроворсинок различные по форме и величине эндоцитозные образования. Комплекс Гольджи состоит из единичных вакуолей и многочисленных везикул. Митохондрия отеснены вакуолями на периферию клетки, имеют типичную структуру. Профили гранулярного эндоплазматического ретикулума немногочисленны, относительно больше профилей гладкого ретикулума. Ядро овальной формы, имеет многочисленные поры, нуклеоплазма в основном представлена эухроматином (рис.3.13).

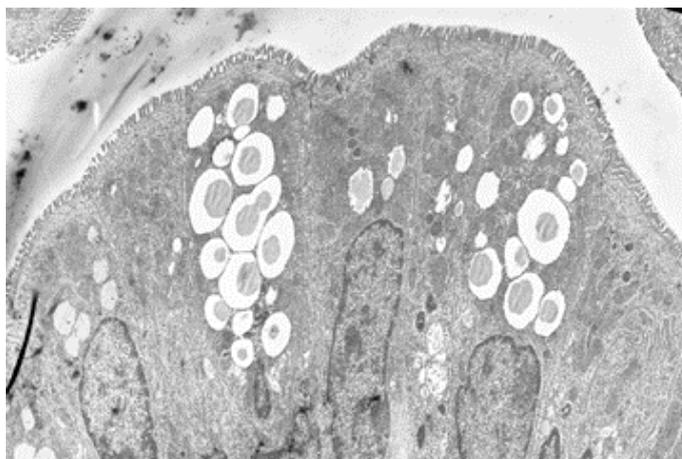


Рис.3.13. Энтероцит тощей кишки при искусственном вскармливании с добавлением пробиотиков на 7 сутки опыта. Ув.11000.

В строме верхней трети ворсинок между малодифференцированными клетками и капиллярами, под базальной мембраной энтероцитов обнаруживаются значительные скопления хиломикроноподобных веществ, перемещающихся по межэндотелиальным промежуткам, как правило, в просвет лимфатических капилляров.

Через 14 суток после рождения (II сутки искусственного вскармливания + пробиотики) слизистая оболочка тонкой кишки обычного размера, многочисленные ворсинки длинные, имеются складки на боковой поверхности. Их поверхность выстлана однослойным цилиндрическим эпителием, состоящим 2 типов клеток- всасывающих и слизиобразующих бокаловидных (рис.3.14).

Во всасывающих клетках щеточная каёмка обычного размера, цитоплазма мелкозернистая, имеет незначительное просветление над верхним полюсом ядра. Бокаловидные клетки относительно многочисленны как в тощей, так и в подвздошной кишке, содержат умеренном количестве ШИК- и Хейл- позитивный материал. Между каёмчатými энтероцитами в этот срок исследования выявляются лимфоциты. Строма ворсинок развита, содержит капилляры и клеточных элементов.

Крипты длинные, тесно прилегающих друг к другу.

Таким образом, уже через 14 дней после начала пробиотиков наблюдается увеличение числа и поверхности ворсинок, соответственно этому и энтероцитов, что обуславливает улучшением всасывающей поверхности тонкой кишки. Это, естественно, оказывает влияние на развитие организма новорожденного млекопитающего, внутренних органов, в частности самого кишечника.



Рис.3.14. Бокаловидные клетки тощей кишки при рациональном питании на 14 сутки опыта. Ув.ок.10, об.40.

Через I месяц с момента рождения при переходе на взрослое питание животных группы контроля общая длина тонкой кишки опытных животных составляет $96,3 \pm 5,2$ см. ($P < 0,05$); диаметр $7,1 \pm 0,4$; $6,5 \pm 0,4$ мм в среднем соответственно в тощем и подвздошном ее отделах (табл. 3).

Ворсинки тонкой кишки слизистой оболочки имеют длину $420,5 \pm 18,3$ ($P < 0,001$) и $326,4 \pm 12,1$ ($P < 0,001$) мкм соответственно в тощем и подвздошном отделах органа, что в среднем в два раза больше, чем у опытных животных (табл. 3). Вдоль всей тонкой кишки они чаще пальцевидные, редкими листовидной формы с инвагинациями вдоль боковой поверхности. Имеются новообразующие ворсинки. Крипты имеют цилиндрическую форму, глубину $320,5 \pm 7,7$ ($P < 0,05$), $315,6 \pm 9,1$ мкм ($P < 0,05$) соответственно в тощей и подвздошной кишке. Поверхность ворсинок выстлана однослойным

высокопризматическим каемчатым эпителием, больших размеров, как у контрольных животных ($P < 0,001$, табл. 3). Овальное ядро располагается вдоль клетки в базальной части. Надъядерная цитоплазма однородна, гомогенна, незначительно просветлена над верхним полюсом ядра.

Между всасывающими энтероцитами ворсинок располагаются типичные по форме ШИК- и Хейл- позитивные бокаловидные клетки. У животных из 3 группы относительное их число меньше вдоль всей кишки по сравнению от опытных животных (табл. 3).

Следует отметить также, что у животных с 3 группы между каёмчатыми энтероцитами имеются межэпителиальные лимфоциты, располагающихся на различных уровнях по отношению к базальной мембране.

Крипты имеют вид широких цилиндрических трубочек, выстланных однослойным призматическим эпителием. Топографически в ней отчетливо различается зона митотически делящихся клеток (нижняя и средняя треть) и их дифференцировки в процессе миграции (верхняя треть).

Сравнение ряда морфологических параметров у контрольных и опытных показало, что в средней трети изучаемых отделов тонкой кишки высота эпителиоцитов достоверно ($P < 0,05$) выше у искусственно вскормленных с пробиотиками (табл. 3). Клеточный пул эпителиальных крипт (суммарное количество эпителиоцитов, выстилающих усредненную крипту) у крысят 3 группы достоверно ($P < 0,05$) меньше лишь в дистальной части тонкой кишки. В проксимальной части органа сравнимое с контрольными значениями число эпителиоцитов крипт у крысят 3 группы на поперечном срезе крипты практически одинакова. В криптах всей тонкой кишки животных 3 группы как и у контрольными отмечается меньшее число бокаловидных и митотически делящихся клеток ($P < 0,05$: табл. 3.3).

В строме ворсинок капилляры умеренно развиты. Гладкомышечные клетки численно возрастают от срока к сроку и их сокращение после фиксации вызывает появление складок различной глубины на боковых поверхностях

ворсинок. В проксимальной части тонкой, где ворсинки относительно длиннее, выраженность складчатости больше, чем в дистальной.

Таким образом, через I месяц после рождения у крысят 3 группы отмечаются достоверно значимые различия в длине и диаметре тонкого кишечника, характеристики структурно-функциональных элементов крипты и ворсинок, количестве эпителиоцитов на их поверхности от опытных животных на искусственном.

На основании этих данных приходим к заключению, что функциональное состояние энтероцитов ворсинок тонкой кишки животных 3 группы на фоне пробиотиков развитость системы ворсинка-крипта обеспечивает осуществления оптимального транспорта абсорбированных веществ в кровеносную или лимфатическую систему.

Следовательно, особенности применение пробиотиков т оказывают существенное влияние на развитие и становление тонкой кишки, ее структурно-функциональной единицы, но и на функциональное состояние каемчатых энтероцитов, принимающих участие в транспорте нутриентов из внешней во внутреннюю среду.

Через 3 мес. после рождения у крысят 3 группы длина тонкой кишки составляет $215,8 \pm 15,1$ см. в среднем (в контроле $224 \pm 20,3$ см. $P < 0,01$); диаметр $10,5 \pm 0,4$ и $9,7 \pm 0,3$ мм соответственно в тощем и подвздошном отделах (в контроле соответственно $11,4 \pm 0,3$ и $10,6 \pm 0,25$ мм $P < 0,05$).

Ворсинки слизистой оболочки тонкой кишки имеют длину $550,0 \pm 1,4$; $373,1 \pm 1,2$ мкм в среднем соответственно в подвздошном отделах, как и при контрольных животных ($P < 0,01$ в среднем). Вдоль всего органа они постепенно уменьшаются в дистальном направлении. Их поверхность с многочисленными складками выстилается соответствующим числом высокопризматических эпителиальных клеток.

Крипты, как и в другие сроки исследования, представляют собой узкие цилиндрической формы образования, плотно прилегающие друг к другу. Их глубина в течение последних двух месяцев увеличилась в проксимальной

части тонкой кишки в 2,2, дистальной 1,7 раза (табл. 3.4). Соответственно этим перестройкам в каждой крипте возросло число эпителиоцитов.

Несмотря на то, что все животные уж мес. находятся на окончательном питании, относительное число бокаловидных клеток в криптах и на ворсинках, а также митотический индекс достоверно ($P < 0,05$) больше у искусственно вскормленных крысят, по сравнению от 1 и 3 группы.

Между каемчатыми энтероцитами ворсинок выявляются в умеренном количестве лимфоциты.

Строма ворсинок содержит различные типы соединительнотканых клеток, кровеносные и лимфатические капилляры.

Подслизистая и мышечная оболочки животных всех трех групп практически мало друг от друга.

Электронномикроскопически каемчатые энтероциты ворсинок имеют типичную ультраструктуру, которая мало отличается от таковой, описанной для взрослых особей. Функциональные возможности всасывающих клеток контрольных и животных получавшие пробиотики практически одинаковы.

Через 6 мес. после рождения крысят 3 группы строение слизистой оболочки тонкой кишки как светооптически, так и электронномикроскопически почти идентична таковой 3 мес. Животных (рис.3.15).

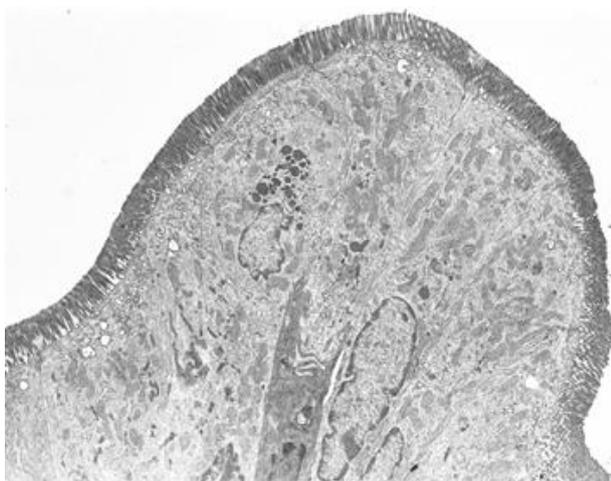


Рис.3.15. Энтероцит тощей кишки при искусственном вскармливании с добавлением пробиотиков на 90 сутки опыта. Ув.11000.

Таким образом, искусственное вскармливание + пробиотики в ранние сроки после рождения животных вызывает нормальное развития органа, структурно-функциональных единиц, каемчатых энтероцитов, соотношения бокаловидных клеток, взаимоотношений в системе крипта-ворсинка, функциональных возможностей всасывающих клеток. Такое развития структурно - функциональных параметров тонкой кишки в динамике возраста при искусственном вскармливании + пробиотики позволяют научно обосновать влияние нормальной микрофлоры на формирование структуры кишечника, а следовательно, на гармоничное развития новорожденных.

3.4. Структурные особенности пейеровой бляшки крыс с нормальной кишечной микрофлорой при различных видах вскармливании.

У половозрелых представителей животного мира фолликулы лимфоидной системы пейеровых бляшек локализуются единично либо группами в пластинке собственного типа слизистой оболочки. Суммарная численность у одной особи может колебаться в пределах от 17 до 28, в среднем $23,8 \pm 2,4$. Дистанция между данными бляшками варьируется от 5 до 180 мм, в среднем $55,1 \pm 2,2$ мм. Образования лимфоидного типа отмечается по всех поверхности тонкого кишечника, беря начало от ДПК, стоит отметить, что большее их численность регистрируется в средней и конечной части кишечника. При условиях численности в проксимальных и дистальных отделах в пределах $26,6 \pm 3,9\%$ и $33,4 \pm 3,1$ соответственно, то остальная их доля сосредоточена средней ее части ($40,2 \pm 4,3\%$, $p < 0,001$). По-видимому, относительно большее число лимфоидных образований в средней части тонкой кишки характеризуется повышенное содержание антигенов, которые выделяются в процессе пищеварения.

Масса каждой бляшки имеет значения в пределах 3-52 мкг, в среднем $29,6 \pm 0,5$ мкг. Общая масса данных бляшек в среднем равна примерно $704,5 \pm 6,2$ мг. В соответствии с современными представлениями в пейеровых

бляшек выделяют следующие функциональные регионы: 1) фолликул, который имеет среднее просветление в центре; 2) парафолликулярный регион; 3) купол.

Каждый фолликул, который имеет круглую либо овальную форму ограничен от близлежащего фолликула парафолликулярным регионом. Без резкого перехода в регионарную соединительную ткань рыхлого типа строму слизистого и подслизистого слоя. Над фолликулами имеет купол, которые выступает в просвет кишечника подобно шару либо конусу. Слой купола имеет в составе эпителий призматической формы. Крипты и ворсинки бляшки локализируются эксцентрично. По итогу регион е локализации имеет углубление, что возможно способствует, более совершенному контакту эпителия и содержимого кишки. '

Особенностью лимфоидных фолликулов пейеровой бляшки является послойная локализация ее клеток в каждом имеющимся слое, имеется светлый промежуток в центре. Зоны ограничены клетками ретикулярного профиля. В зародышевом центре отмечается рыхлое распределение клеток. Зона фолликулярного типа, которая обволакивает светлый центр имеет высокую плотностью. Фолликулярная, парафолликулярная зона, а также купол имеет в своем составе лимфоциты малых размер численностью $61,9 \pm 6,1\%$, $66,6 \pm 6,9\%$ и $50 \pm 1,1\%$. Лимфобласты локализируются в светлой центральной части. Они составляют $23,8 \pm 0,9\%$ от общего числа клеток фолликула. Такие скопления бластных клеток ограничены друг от друга отростками ретикулярных клеток длинных размеров. Данная зона имеет в своем составе клетки лимфоцитов, находящиеся в митотическом делении, как правило, на стадии профазы и метафазы. Из редко здесь выявляются одиночные клетки макрофаг, а также плазматического типа которые проходят стадию созревания.

Зона фолликулярного типа состоит главным образом из лимфоцитов малых размеров, в редких случаях отмечается наличие клеток бластного типа. В данной зоне и в куполе сравнительно чаще выявляются плазмоциты. В зоне

купола они имеют типичную структуру. Бластные клетки, выявляемые в этой зоне, в основном находятся на стадии митоза.

Купола бляшек пейероваго типа имеют существенные отличия в строении. В данном регионе отмечается высокая встречаемость клеток пожирателей; клеток плазматического и тучного типа, а также редкие клетки эозинофильного типа. Наличие лимфобластов является редкостью. Клетки плазматического типа имеют большие размеры, локализуются рядом с пластом эпителия, капилляров, а также на границе с зоной фолликулярного типа. В каждом регионе они взаимодействуют с клетками пожирателями и лимфатическими клетками. Клетки макрофаг имеют высокую встречаемость и имеют классическое строение. Клетки тучного и эозинофильного типа бляшек, подобно собственной пластинке имеют взаимосвязь с клетками пожирателями и лимфоцитами, локализуются возле капилляров кровеносного типа, и имеют классическое строение. При сопоставлении с прочими регионами купола, имеет более высокое содержание капилляров кровеносного типа. Они мелкие, располагаются ближе к эпителиальному пласту, имеют типичное строение. Лимфатические капилляры имеют диаметр 30-40 мкм, выстланы сильно уплощённым эндотелием. В их просвете нередко отмечается наличие лимфоцитов с отростками, которое взаимодействуют между собой и клетками эндотелия. В регионе парафалликулярного типа отмается наличие классическим малых и средних клеток лимфоцитов. Клетки макрофаг одиночные и большие имеют множество вариаций формы. Капилляры могут быть двух типов: с уплощенным и высоким эндотелием.

Поверхность пейеровой бляшки покрыта эпителием призматического типа в один слой, где выделяют зрелые клетки каемчатого и бокаловидного типа. Между данными клетками отмечается наличие лимфоцитов. Клетки каемчатого типа имеют форму призмы высокого размера, ядро вытянутой формы, локализовано у основания клетки, хотя нередко межэпителиальные лимфоциты смещают их в среднюю часть клетки. Из-за этого создается впечатления многорядности. Слизистый слой на эпителиальных клетках свода

купола имеет тенденцию к снижению толщины по вектору от основания к апикальной зоне. По данному вектору отмечается также повышение численности лимфоцитов между клетками эпителия.

Среди эпителиальных клеток, выстилающих поверхность пейеровой бляшки, электронномикроскопически можно выявить еще два типа клеток, которые в других участках слизистой оболочки тонкой кишки не встречаются.

M-клетки выявляются очень редко. Имея высокопризматическую форму, в физиологических условиях они по ультраструктуре почти идентично с рядом расположенными эпителиальными клетками. Отличаются от них лишь нерегулярно расположенными микроворсинками апикальной поверхности, единичными инвагинациями плазмолеммы в основании микроворсинок, вероятно, образующими пиноцитозные везикулы. В основании M-клеток нередко видны 1-2 лимфоцита.

В динамике число и величина пейеровых бляшек, лимфатических узлов у интактных крыс варьирует (таблица 3.5). По нашим данным на 21 сутки количество пейеровых бляшек вдоль тонкой кишки увеличивается, т.е. к периоду перехода на искусственное питание, число пейеровых бляшек вновь уменьшается. Число узелков в бляшках пейерового типа вариабельно. У крысят только родившихся, а также по прошествии 7 суток с момента рождения узелки данных бляшек не идентифицируются, имеют в составе редкие скопления лимфоцитов и не имеют выступов в просвет кишечника, стоит отметить отсутствие визуализации герминативных центров данных бляшек. Центры герминативного типа клеток лимфоцитов развиваются по прошествии двух недель численность узлов возрастает на 21 единицу и достигает $4,5 \pm 0,35$, по прошествии 5-7 суток $6,7 \pm 0,41$ соответственно.

По прошествии двух недель с момента рождения бляшки пейерового типа начинают выбухать с поверхности слизистых оболочек и их размеры по прошествии 3х недель достигает своего апогея.

По нашим данным характер узелков лимфатического типа в пейеровых бляшка имеет в своем составе центры зародышевого типа, лимфобластов

больших размеров, локализованных рыхло (табл. 3.6). Регионы фолликулярного и парафолликулярного типа состоят из лимфоцитов малых размеров. Купола расположен под эпителиальным слоем и имеет в своем составе лимфоциты малых размеров, клетки тучного типа и большие клетки макрофаг.

По итогу, по нашей информации в образовании бляшек лимфоидного типа в тонком кишечнике у крысы с момента рождения выделяют такие стадии как: 1 стадия с 1х суток до 7 суток с момента рождения характеризуется: бляшки пейероого типа состоит из одиночных клеток лимфатического типа, центры герминативного центра не визуализированы. 2 стадия с 1 до 2 недели: бляшки пейероого типа состоят из узелков лимфатического типа с наличие центра герминативного типа. 3 стадия со 2й недели по 3ю неделю и характеризуется: размеры и численность бляшек повышается и начинают выступать над слизистым слоем (рис.3.16).

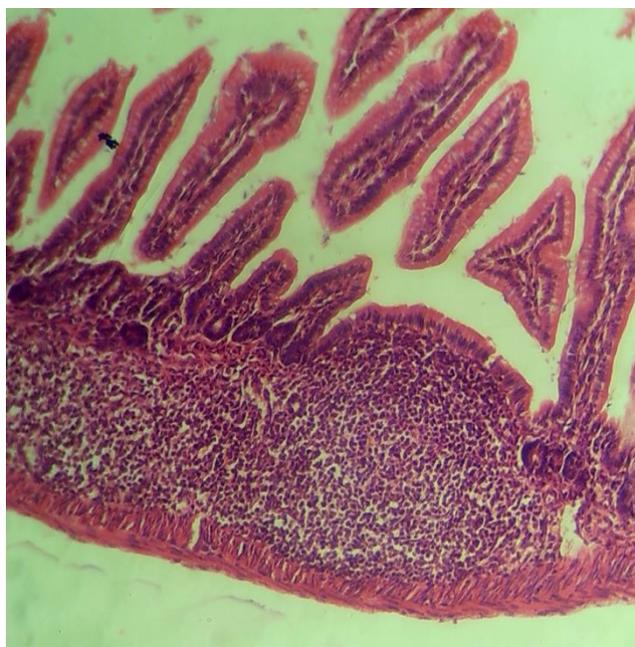


Рис.3.16. пейероая бляшка тонкой кишки крыс при естественном вскармливании. Ув.ок.10, об.10

У опытных животных на 1 сутки микроскопически пейерова бляшка с контрольной группой практически не различаются, одинакового размера, граница четкая. Форма и локализация бляшек пейерова типа имеет одинаковые значения, как и у группы контроля. Узлы лимфатического типа трудно различимы и не выступают над слизистым слоем, зоны в ходе микроскопического изучения не выявляются. Численность и размеры данных бляшек относительно опытной группы в меньшем количестве (таблица 3.5, диаграмма №7,8).

Таблица 3.5

Число и размер лимфатических узелков пейеровых бляшек вдоль тонкой кишки крыс при естественном вскармливании в динамике возраста $M \pm m$

| Возраст (сутки после рождения) | Количество пейеровых бляшек вдоль тонкой кишки | | Продольные и поперечные параметры пейеровых бляшек ($\times 10^{-1}$ см) | | Количество узелков в пейеровых бляшках | |
|--------------------------------|--|---|---|---|--|---|
| | M | m | M | m | M | m |
| 1 | 1,66±0,20 | | 1,00±0,06* | | Неопределяется | |
| | | | 1,99±0,16 | | | |
| 7 | 7,40±0,32 | | 2,30±0,10** | | Неопределяется | |
| | | | 2,50±0,09 | | | |
| 14 | 10,41±0,42* | | 4,50±0,34* ^{xx} | | Единичные с герминативными центрами | |
| | | | 3,30±0,20 | | | |
| 21 | 14,70±0,46* | | 9,50±0,34* ^x | | 4,50±0,22 | |
| | | | 6,70±0,34 | | | |

*-достоверные отличия от контрольных данных при $P \leq 0,05$; ^x - Достоверность различий по отношению предыдущего срока.

Таблица 3.6

Клеточный состав и митотическая активность иммуноцитов в лимфатических узелках пейеровой бляшки тонкой кишки у крыс при естественном вскармливании в динамике возраста, $M \pm m$ (n=30)

| Возраст (сутки после рождения) | Зоны узелков | Лимфоциты | | Лимфобласты | | Ретикулярные клетки | | Плазмоб ласты | | Макрофаги | | Митотическая активность | |
|--------------------------------------|--|--------------------------|---|--------------------------|---|-------------------------|---|------------------|---|---------------------------|---|----------------------------|---|
| | | M | m | M | m | M | m | M | m | M | m | M | m |
| 1 | Неразличаются | 30,40±1,43 | | 36,40±1,23 | | 25,60±0,71 | | - | | 1,41±0,04 | | 3,80±0,22 | |
| 7 | Неразличаются | 43,00±1,30* ^x | | 26,70±1,53* ^x | | 26,69±0,69 ^x | | - | | 1,54±0,10 ^x | | 3,13±0,18 ^x | |
| 14 | Герминативный другие зоны на различаются | 15,10±0,61* ^x | | 70,70±1,27* ^x | | 11,50±0,52 ^x | | - | | 0,81±0,05* ^x | | 3,74±0,18 ^x | |
| | | 46,01±0,64* ^x | | 32,00±1,34* ^x | | 15,70±0,57 ^x | | - | | 1,21±0,06* ^x | | 3,87±0,13 ^x | |
| 21 | Герминативный фолликулярная парафолликулярная купол | 16,70±0,7* ¹ | | 68,09±1,41* [*] | | 11,70±0,52 | | - | | 1,41±0,09* [*] | | 3,03±0,15* [*] | |
| | | 70,70±1,73* ^x | | 17,30±0,68* ^x | | 11,40±0,29 ^x | | - | | 0,77±0,10 ^x | | 0,68±0,09* ^x | |
| | | 68,40±1,51 ^x | | 26,21±0,63* ^x | | 11,30±0,29 ^x | | - | | 1,20±0,11 ^x | | 0,57±0,06 ^x | |
| | | 75,10±1,91 ^x | | 10,39±0,50* ^x | | 10,70±0,26 ^x | | - | | 2,80±0,10*** ^x | | 0,27±0,01 ^x | |

*-достоверные отличия от контрольных данных при $P \leq 0,05$

^x - Достоверность различий по отношению предыдущего срока.

По прошествии недели высота узелков лимфатического типа выше на 0.95%, центра герминативного типа на 3.3%, а зоны между узлами на 3.83%, тех же показателей группы контроля. Ширина узлов лимфатического типа выше на 12.3%, герминативного типа на 38.5%, а зоны между узлами на 4.1%.

По прошествии 3х недель высота узелков лимфатического типа выше на 22.14%, центра герминативного типа на 4.1%, а зоны между узлами на 6%. Ширина узлов лимфатического типа выше на 8%, герминативного типа на 38.36%, а зоны между узлами на 13%.

Крупные лимфатические клетки и клетки ретикулярного и лимфобластического типа составляют главную массу структуры бляшек пейерового типа (табл. 3.6). Клетки макрофаг имеют частую визуализацию клетки плазматического ряда имеют повышенные размеры. Клетки ретикулярного типа по периферии ограничены группами лимфоцитов, состоящих из 20-30 клеток. Плазмолемма лимфоцитов малых размеров не имеет вдавлений глубокого типа с прилежащими структурами (рис.3.17).

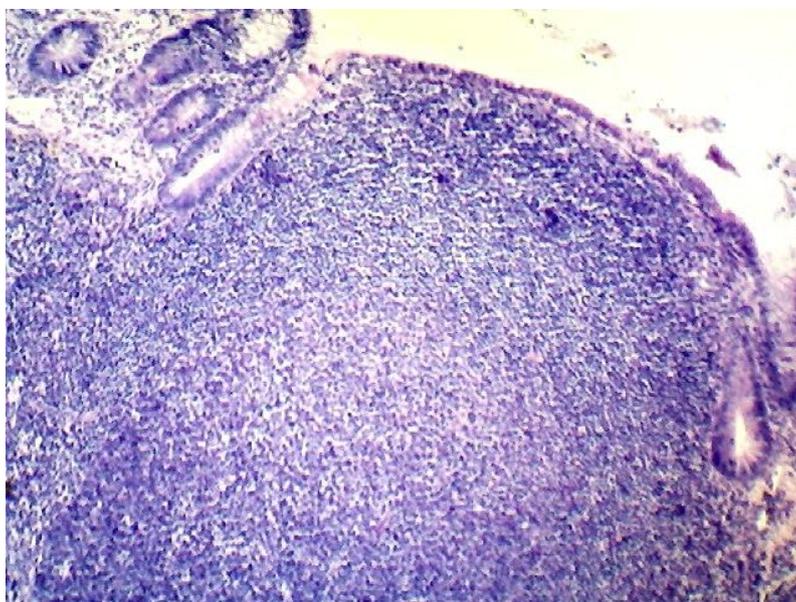


Рис.3.17. Пейерова бляшка тонкой кишки крыс при естественном вскармливании на 30 сутки. Ув.ок.10, об.40.

Отмечается слабое развитие органелл. Лимфобластические клетки различаются от лимфоцитов крупными размерами, наличие светлой цитоплазмы и ядром, малой численностью органелл, редко отмечается наличие клеток в процессе митоза. Свод бляшек пейерового типа состоит от одинаковых клеток, численность лимфатических клеток значительно выше относительно группы контроля.

Диаметр центра герминативного типа фолликул лимфоидного профиля крупных. Главной составляющей частью лимфоидных фолликул являются лимфоциты; клетки ретикулярного типа и лимфобласты. Клетки лимфатического типа состоящих из 20-30 клеток по периферии ограничены клетками ретикулярного типа, которые образую каркас. Лимфоциты одинаковых размеров и тесно локализованы.

Большие лимфобласты не имеют точной локализации, при сопоставлении с большими лимфоцитами отмечается наличие метких размеров, светлой цитоплазмы, частыми процессами митоза. Эпителий покрывающих ткань лимфоидного типа гомогенен, между ними отмечается большое количество лимфоцитов.

Таблица № 3.7

Межэпителиальные лимфоциты тонкой кишки у крыс при искусственном вскармливании (M±m, %, n=35)

| Расположение лимфоцитов | Тощая кишка | | | | Подвздошная кишка | | | |
|------------------------------|-------------|---|-------------|---|-------------------|---|-------------|---|
| | M | m | M | m | M | m | M | m |
| Ниже уровня ядра энтероцитов | 45,31±1,20 | | 144,10±2,48 | | 46,91±1,22 | | 147,11±2,80 | |
| На уровне ядра энтероцитов | 2,90±0,13 | | 21,20±0,69* | | 11,99±0,14 | | 14,19±0,46* | |
| Выше уровня ядра энтероцитов | 16,20±0,43 | | 17,10±0,40* | | 21,40±0,37 | | 8,80±0,30* | |

Примечание: * - отмечена достоверность различий по отношению контрольной группы (* - P<0,001; ** - P< 0,01; *** - P< 0,05);

Так же было выявлено примерно у 5 % исследуемых клетки неизвестной формы. Лимфоциты внутри эпителия локализованы единично, в редких случаях в группах по 2-3 клетки. Транзит данных клеток из собственной пластинки слизистых слоев по направлению в эпителиальный пласт и обратно осуществляется посредством десмосом в базальной пластине. Лимфоциты внутри эпителия и прилегающие к ним энтероциты имеют тесное взаимодействие друг с другом, имеют форму сферы, отмечается широкая цитоплазма, круглое ядро, в редких случаях в форме почки. Границы нуклеолеммы ровные, гетеро- и эухроматин в одинаковых концентрациях. Электронная плотность цитоплазмы умеренная или низкая, имеются единичные мелкие митохондрии, эндоплазматическая сеть единична-короткие. Около ядра расположен слабо развитая Комплекс Гольджи. Число рибосом средних значений, отмечается одиночные полисомы. Лимфоциты выделяются наличие плотных круглых гранул секреторного типа, с четкой мембраной. По итогу в развитии бляшек пейерова типа у крыс в ранний период после рождения характерен поэтапным изменением и развитию заготовок, распределение тканей, выделение некоторых элементов, изменения лимфоцитов и развитие функциональных регионов. Полное завершение преобразования основывается на переходе с естественного питания на смешанное, а в дальнейшем и на взрослое питание.

3.5. Морфологические, морфометрические, ультраструктурные особенности развития иммунной системы, взаимоотношения и интеграцию клеток эпителия и клеток иммунной системы тонкой кишки крыс, ассоциированных лактобациллами.

Для осуществления изучения нормально флоры кишечника на морфологические и морфометрические показатели строения, в частности, на развитие защитных систем слизистых слоев тонкого кишечника в развитии были осуществления посредством введения лактобациллы IridB.

У крыс при искусственном вскармливании, основанных на лактобактериях, фолликулы лимфоидного типа пейеровых бляшек локализованы единично или группами в пластинке слизистого слоя. Данные бляшки имеют выраженные зоны: фолликулярная и парафолликулярная, купол, данные перемены были зарегистрированы и у группы контроля. Между фолликулами локализуется парафолликулярная зона, не имеющая четких границ и плавно вливающаяся в соединительную ткань рыхлого типа стромы слизистого слоя. Периферия бляшек ограничена криптами и ворсинками (рис.3.18).

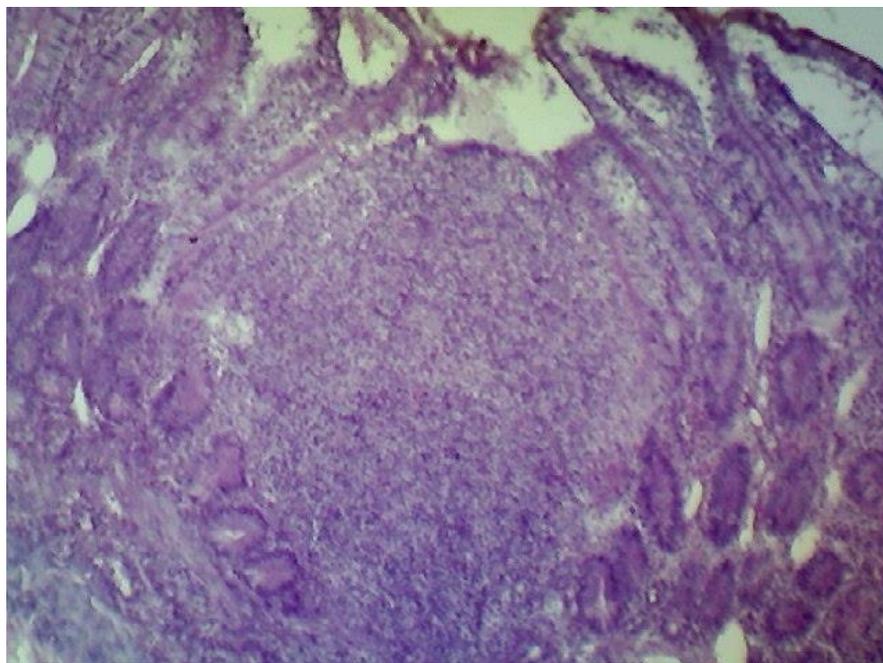


Рис.3.18. Пейерова бляшка тощей кишки крыс при искусственном вскармливании. Ув.ок.10, об.40.

Отмечается поэтапное распределение клеток каждого слоя (табл.3.8), разделение зон осуществляется посредством клеток ретикулярного типа. Клетки светлых зон имеют рыхлое строение. Окружающая светлый участок темная часть является более плотной. Купол, регионы фолликулярных и парафолликулярных типов имеют в составе лимфоциты. В светлых участках фолликулов локализуются лимфобласты, которые взаимодействуют друг с

другом посредством небольших вдавлений. В данной области также находятся клетки лимфоцитов на стадии митоза, также взрослеющие клетки макрофаг и прочие включения.

Купол бляшек пейероваго типа по строению имеет отличие относительно прочих локаций. Клетки макрофаг визуализируются часто, тучны, плазматические и эозинофильные клетки являются единичными. Лимфоциты локализуются небольшими группами, клетки ретикулярного типа локализован эксцентрично. Лимфобласты редкостные. Клетки плазматического типа большие, локализуются рядом с эпителиальной пластинкой, капилляры локализуются на границе зон. Клетки плазматического типа взаимодействуют с клетками пожирателями и лимфоцитами. Клетки макрофаг имеют классическое строение: лизосомы локализованы в цитоплазме имеют различные размеры и формы, внутри визуализируются переваривающиеся клетки.

Клетки тучного и эозинофильного типа бляшек пейероваго типа слизистых слоев тонкого кишечника взаимодействуют с клетками пожирателями, лимфатическими клетка и локализуются рядом с капиллярами кровеносного типа.

Купол пейеровых бляшек имеет относительно богатую васкуляризацию, а также обильно снабжен лимфатическими капиллярами. В парафоликулярных регионах выявляются лимфоциты малых и средних величин. Клетки макрофаг одиночные, большие, имеют различную форму, взаимодействуют с клетками тучного типа и лимфоцитами собственной пластинки тонкого кишечника капилляры сплющены и имеют эпителий высокого типа.

Таблица 3.8

Клеточный состав структурно-функциональных зон лимфатического узелка пейеровых бляшек тонкой кишки у крыс при искусственным вскармливании, ассоциированных лактобациллами (в %, $M \pm m$, $n=35$)

| Клеточный тип | Зародышевый (светлый) центр | Фолликулярная зона | Парафолликулярная зона | Купол | Эпителий свода |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------|---------------------------|------------|-------------------|
| Малые лимфоциты | 39,80±1,52 | 60,90±1,28 | 65,60±1,52 | 50,00±1,46 | 43,40±1,47 |
| Большие лимфоциты | 6,70±0,22 | 1,22±0,12 | 1,80±0,09 | 10,11±0,41 | 5,90±0,19 |
| Лимфобласты | 16,80±0,56 | 3,10±0,14 | 3,00±0,15 | 5,70±0,15 | |
| Плазмоциты | 8,10±0,41 | 5,00±0,24 | 1,00±0,06 | 10,50±0,17 | |
| Ретикулярные клетки | 12,51±0,50 | 11,40±0,39 | 16,99±0,32 | 10,30±0,29 | |
| Макрофаги | 0,39±0,02 | 0,11±0,005 | | 2,50±0,10 | |
| Тучные клетки | 0,40±0,02 | 0,40±0,02 | 0,20±0,01 | 1,70±0,10 | |
| Недифференцированные клетки | 12,51±0,47 | 15,49±0,36 | 9,10±0,39 | 9,11±0,43 | |
| Каемчатые энтероциты | | | | | 40,80±1,21 |
| Бокаловидные клетки | | | | | 8,21±0,43 |

Одной разновидностью эпителиальных клеток пейеровой бляшки являются пучковые клетки, грушевидной формы. С узким апикальной поверхностью, имеются микроворсинки, длина и ширина их больше. На 0.2-0.3 мкм классическим микроворсинок ряда локализованных эпителиальных клеток. От их апикальной зоны по вектору к надъядерной зоне образуются микротрубочки и микрофибрильные волокна. Плазмолемма локализована под клетками микроворсинок, везикулы редкие и имеют малые размеры. Сеть терминального типа не обнаруживается. Цитоплазма имеет малую концентрацию органелл

3.6. Динамика микробиоценоза в тонкой кишке при различных видах вскармливания в раннем постнатальном периоде жизни.

При изучении качественных и количественных показателей различных групп микроорганизмов содержимого тонкого и толстого кишечника при естественном вскармливании установлено (табл.3.9), что лактобациллы аспорогенные анаэробны (бифидобактерии и бактероиды), постепенно увеличиваясь, достигают максимума к 30 дню после рождения крыс. На этом уровне они практически не изменяются до конца исследований, т. е до 6 мес. после рождения животных. Число аэробов при кормлении грудным молоком на несколько порядков меньше. Их различия от срока к сроку недостоверны.

В тощей кишке уже на 6 день после рождения крыс бифидум-бактерии составляют 90-92%, аэробы-7-10%. В подвздошной кишке в этот же срок исследования анаэробы составляют 96-98% всех микроорганизмов. Лишь в толстой кишке соотношение анаэробов и аэробов примерно одинаково. В последующем и здесь начинает преобладать анаэробная микрофлора. Общее количество микроорганизмов, постепенно увеличиваясь, к 10 дню после рождения составляет в среднем 1 миллиард жизнеспособных клеток в 1г. содержимого толстой кишки.

Бактероиды в тощей кишке новорожденных крыс выявляются до 30 дня жизни. В толстой кишке их количество увеличивается после перехода на окончательное питание. К 180 дню после рождения их число доходит до 2,4-3,1.

Бифидобактерии преобладают во всех отделах кишечника. С 6 суток после рождения эта флора становится главенствующей, особенно в содержимом толстой кишки (от 10,1 до 11,3 1g). После установления высокого уровня бифидофлоры количество кишечных палочек и энтерококков в толстой кишке уменьшается. В это же время в тонкой кишке их соотношение существенно не изменяется.

Протей при естественном вскармливании высевается в подвздошной кишке до 10 дня (0,8-1,4 1g), в толстой и 10 день включительно (0,3-1,7 1g). В последующие сроки исследования он у контрольных животных не высевался до конца исследований на всем протяжении кишечника.

Общее количество лактобацилл существенно возрастает с 10 дня в толстой и 30 дня в тощей кишке. В подвздошной кишке их количество заметно не меняется.

Общее количество стафилококков возрастает в тощей с 30 дня после рождения крыс (2,1 – 3,0 1g в среднем). В подвздошной их число практически не изменяется. В толстой кишке они увеличиваются до 5,7 – 6,1 1g (17 день жизни), а затем резко уменьшается до 0,9 – 1,4 1g (30-180 дни исследования).

После перехода на дефинитивное питание (1 мес. после рождения) и до конца опыта (6 мес. после рождения) на всем протяжении кишечника устанавливаются совершенно определенные соотношения различных групп микроорганизмов. Бифидобактерии из содержимого толстой кишки всех контрольных животных высеваются из разведений 10-8-10-10. В разведениях 10-3-10-7 высевались также типичные кишечные палочки, энтерококки непатогенные стафилококки. Естественно, их удельный вес в биоценозе невелик. (табл. 3.10). *Candida* и другие грибки в кишечнике крыс в период грудного вскармливания не высеваются. После перехода на окончательное

питание они определяются в незначительном количестве (0,5-2,3 1g) в содержимом толстой кишки. Таким образом, в кишечнике естественно вскармливаемых животных (контроль) аспорогенные анаэробы и, в частности бифидобактерии, стабильно преобладают с 17 дня после рождения крыс. Это положение сохраняется у них до конца исследований. Одновременно с 6 дня после рождения в содержимом кишечника определяются лактобациллы, энтерококки и стафилококки. Их удельный вес в биоценозе кишечника незначителен и примерно на одном и том же уровне сохраняется только лишь в подвздошной кишке. Бактероиды в тощей кишке после перехода животных на окончательное питание не выявляются. В подвздошной и толстой кишке они встречаются в незначительном количестве. Дрожжеподобные грибы в тощей и подвздошной кишке не высеваются в течении всего периода исследований. Микробы типа протеа в кишечнике крыс встречаются в незначительном количестве только в первые сроки исследования. Вышеуказанное свидетельствует о том, что у естественно вскармливаемых животных процесс формирования симбионтной микрофлоры кишечника характеризуется постепенным стабильным увеличением интенсивности колонизации облигатными микроорганизмами и снижением этих показателей для факультативных представителей.

Таблица 3.9

Количественные взаимоотношения лактобацилл, бифидобактерии, бактериоидов в кишечнике крыс при естественном и искусственном (опыт) вскармливании (Mmin—Mmax, Ig)

| Виды микробиотов | ВОЗРАСТ, СУТКИ ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ | | | | | |
|--------------------|-------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 6 | 10 | 17 | 30 | 90 | 180 |
| ТОЩАЯ КИШКА | | | | | | |
| бифидобактерии | 1,90-2,30 | 2,25-2,40 | 2,10-2,40 | 3,35-3,60 | 3,50-3,70 | 3,50-3,70 |
| | 1,10-1,20* | 0,80-1,00* | 1,40-1,60* | 3,00-3,20* | 3,00-3,00* | 3,10-3,30* |
| Бактероиды | 0,50-0,70 | 0,55-0,60 | 0,65-0,70 | | | |

| | | | | | | |
|-------------------|--------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 1,10-1,10* | 0,70-0,80* | 0,90-1,20* | 4,00-4,00 | 3,90-4,00 | 4,10-4,10 |
| Лактобациллы | 1,60-1,80 | 2,10-2,10 | 2,30-2,50 | 3,70-3,90 | 3,60-3,60 | 3,60-3,60 |
| | 1,70-2,10*** | 1,50-1,70* | 1,30-1,50* | 3,50-3,70** | 3,50-3,50* | 2,60-2,70* |
| ПОДВЗДОШНАЯ КИШКА | | | | | | |
| бифидобактерии | 7,15-7,20 | 6,50-6,70 | 6,50-6,80 | 6,60-6,70 | 6,55-6,90 | 6,40-6,90 |
| | 4,60-4,80* | 5,00-5,20* | 4,50-4,70* | 4,50-4,60* | 5,30-5,30* | 4,60-4,90* |
| Бактероиды | 2,55-2,70 | 3,00-3,00 | 3,80-4,10 | 3,15-3,60 | 3,30-3,30 | 3,30-3,60 |
| | 3,40-3,60* | 3,50-3,75* | 3,50-3,70 | 3,70-3,80* | 4,00-4,30* | 3,80-4,40* |
| Лактобациллы | 5,60-6,50 | 5,70-6,20 | 6,10-6,40 | 5,40-5,80 | 5,40-5,40 | 5,60-5,80 |
| | 5,60-5,90 | 4,60-4,80* | 3,50-3,60* | 3,50-3,80* | 3,50-3,75* | 3,30-3,60* |
| ТОЛСТАЯ КИШКА | | | | | | |
| бифидобактерии | 9,45-10,50 | 9,25-10,10 | 10,40-10,50 | 10,40-10,60 | 11,05-11,30 | 10,90-11,30 |
| | 6,70-7,25* | 6,40-6,95* | 7,90-8,00* | 6,00-6,00* | 8,50-8,85* | 8,70-8,90* |
| Бактероиды | 3,10-3,50 | 3,90-4,50 | | | | |
| | 3,00-3,50 | 3,90-4,10 | 5,10-5,40 | 6,000-6,000 | 6,30-6,30 | 5,50-5,70 |
| Лактобациллы | 5,25-7,30 | 8,10-8,50 | 8,60-9,00 | 8,25-8,60 | 7,05-7,30 | 7,35-7,60 |
| | 3,60-5,05* | 5,40-5,90* | 5,90-6,20* | 5,90-6,30* | 5,00-5,00* | 6,50-6,65* |

Примечание: в числителе — результаты исследования естественном вскармливании (контроль) знаменателе—результаты исследования при естественном вскармливании (опыт). * - отмечена достоверность различий по отношению контрольной группы (* - $P < 0,001$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,05$);

Таблица 3.10

Количественные взаимоотношения различных видов аэробной аутофлоры кишечника при естественном (контроль) и искусственном (опыт) вскармливании (M_{min}—M_{max}, Ig)

| Виды микробиотов | ВОЗРАСТ, СУТКИ ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ | | | | | |
|--------------------------|-------------------------------|----------------|----------|-----------|----------|----------|
| | 6 | 10 | 17 | 30 | 90 | 180 |
| ТОЩАЯ КИШКА | | | | | | |
| Энтерококки | 0,2-1 | 0,9-1,4 | 1,5-2,5 | 3,3-3,8 | 3-3,4 | 3,3-3,8 |
| | 0,9-2,3* | 1,3-2,4* | 1,6-2,7 | 3,3-4 | 3,1-3,2* | 2,7-3* |
| Стафилакокки | 0,5-1,1 | 0,7-1,4 | 0,9-1,8 | 2,6-2,8 | 2,7-3 | 2,1-2,6 |
| | 1,4-2,8* | 1,5-2,9* | 1,5-3* | 2,1-3,5** | 3-3,3* | 2,7-3,4* |
| Кишечные палочки | 0,3-1,4 | 1,1-1,8 | 0,8-1,8 | 0,7-1,1 | 0,3-0,7 | 0,3-1,4 |
| | 0,8-1,7 | 2,1-3,8* | 2,3-3,8* | 2,3-3,8* | 1,6-2,7* | 0,8-1,7 |
| Протей | 0,1-0,3 | 0,2-0,7 | 0,4-1,1 | 3,3-4,3 | 3-4,1 | 5,8-6,2 |
| | 0,8-1,9* | 1,4-2,7* | 2,5-2,9* | 3-3,3* | | 3-3,2* |
| ПОДВЗДОШНАЯ КИШКА | | | | | | |
| Энтерококки | 1,7-3,1 | 1,8-2,8 | 2-2,6 | 2,1-2,5 | 2,2-2,4 | 3-3,3 |
| | 1,7-3,3** | 1,9-3,8 | 2,2-3,8* | 3,3-3,9* | 3,0-3,4* | 3,6-4* |
| Стафилакокки | 0,8-2,1 | 0,9-2,6 | 1,7-2,7 | 1,4-2,1 | 1,4-2 | 1,7-2,3 |
| | 1,1-3* | 1,9-3,7* | 2,1-3,7* | 3-3,4* | 2,9-3,2* | 4,4-4,7* |
| Кишечные палочки | 1,6-3,5 | 2,3-2,8 | 1,7-2,1 | 3-3,6 | 3-3,3 | 3,3-4,1 |
| | 2,4-4,3* | 3,3-4,5* | 3,3-5,9* | 6,8-6,9* | 5,4-6,7* | 6,6-6,8* |
| Протей | 0,8-1,4 | | | | | |
| | 0,8-1,9 | 1,4-2,7 | 2,5-2,9 | 3-3,3 | | 3-3,2 |
| ТОЛСТАЯ КИШКА | | | | | | |
| Энтерококки | 5,6-8,1 | 5,8-7,2 | 5,4-7,2 | 4,1-6,5 | 4,8-5,4 | 5-6 |
| | 6,7-6,9 | 6,9-7,4* | 7-8,6* | 6-7,8* | 7-8,1* | 6-7,1* |
| Стафилакокки | 2,4-3,4 | 4,7-5,2 | 5,7-6,7 | 0,9-1,4 | 1,4-1,7 | 0,8-1,4 |
| | 3,1-3,6* | 5,5-6* | 6-6,7* | 3,3-4,8* | 3,1-4,1* | 3,4-4,8* |
| Кишечные палочки | 3-7,2 | 6,8-7,2 | 6,8-7,5 | 4,5-5,6 | 4,4-5,1 | 4,7-5,3 |
| | 3,7-7,7 | 6-7,8* | 6,3-7,3 | 7,7-7,9* | 6,2-6,8* | 7,8-7,9* |
| Протей | 5,6-8,1 | 5,8-7,2 | 5,4-7,2 | 4,1-6,5 | 4,8-5,4 | 5-6 |
| | 6,7-6,9 | 6,9-7,4* | 7-8,6* | 6-7,8* | 7-8,1* | 6-7,1* |

Примечание: в числителе — результаты исследования естественном вскармливании (контроль) знаменателе—результаты исследования при естественном вскармливании (опыт). * - отмечена достоверность различий по отношению контрольной группы (* - P<0,001; ** - P< 0,01; *** - P< 0,05);

Таблица 3.11

Количественные соотношения лактобацилл, аспорогенной анаэробной и аэробной микрофлоры кишечника крыс при естественном (контроль) и искусственном (опыт) вскармливании(M_{min}—M_{max}, Ig)

| Виды микробиотов | ВОЗРАСТ, СУТКИ ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ | | | | | |
|--|-------------------------------|----------|----------|-----------|-----------|---------------|
| | 6 | 10 | 17 | 30 | 90 | 180 |
| ТОЩАЯ КИШКА | | | | | | |
| Лактобациллы и аспорогенные анаэробы | 2,1-3,1 | 2,2-3,6 | 2,3-3,4 | 2,7-3,8 | 3-3,9 | 3,2-3,6 |
| | 1,2-1,7* | 1,3-1,9* | 1,6-2,1* | 1,8-2,4* | 2,1-2,9* | 2,6-2,9* |
| аэробы | 1,1-1,5 | 1-1,3 | 1,6-2,2 | 1,9-2,1 | 1,9-3 | 2,3-2,7 |
| | 1,7-2,9* | 2,4-3,9* | 2,8-3,8* | 2,6-3,8* | 3,4-3,8* | 3-3,8* |
| ПОДВЗДОШНАЯ КИШКА | | | | | | |
| Лактобациллы и аспорогенные анаэробы | 6,4-6,6 | 6,5-6,9 | 6,4-7,2 | 6,6-7,3 | 6,1-7,4 | 6,2-7 |
| | 4,5-4,7* | 4,6-4,8* | 4,2-5* | 4-4,9* | 4,9-5,2* | 3,2-4,9* |
| аэробы | 2-2,8 | 2,2-2,9 | 2,1-2,8 | 2-2,9 | 2,3-3,1 | 2,6-3,7 |
| | 2,4-4,8* | 3,6-4,7* | 3,3-5,6* | 6,1-6,6* | 3,9-6,2* | 4,8-6,4* |
| ТОЛСТАЯ КИШКА | | | | | | |
| Лактобациллы и аспорогенные анаэробы | 4,7-7,1 | 9,6-10 | 10-10,8 | 10,1-11,3 | 10,3-11,2 | 10,5- 11,4 |
| | 2,2-4,1* | 6-7,4* | 6,9-8,3* | 7,1-9,3* | 8,7-9,9* | 8,4-9,7* |
| аэробы | 6,9-8,4 | 6,7-8,1 | 7,2-8,1 | 7-8,1 | 7-7,4 | 7,1-8,3 |
| | 8,3-9,1* | 8,1-9* | 7,8-9,8* | 7,9-9,1* | 7-9,4* | 7,9-9,7* |

Примечание: в числителе — результаты исследования естественном вскармливании (контроль) знаменателе—результаты исследования при естественном вскармливании (опыт). * - отмечена достоверность различий по отношению контрольной группы (* - P<0,001; ** - P< 0,01; *** - P< 0,05);

Если до 3 дня после рождения животные всех 3 групп контрольные и опытные находились на естественном вскармливании, то следует полагать, что исходное состояние микробиоценоза в тонкой и толстой кишке приблизительно одинаковое. Искусственное кормление кипяченным коровьем молоком, будучи неоднородным, лишенным иммуноглобулинов всех

классов, лейкоцитов, макрофагов, бифидум-бактерина и др. ценнейших биологических свойств нативного одновидового молока, уже через 3 дня после начала опыта вызывает значительное уменьшение лактобацилл и аспорогенных анаэробов (в основном бифидобактерий) в подвздошном и толстом отделах кишечника (табл. 3.9). Одновременно видна тенденция к увеличению аэробов. В тощем, подвздошном и толстом отделах кишки протей определяется в количестве 0, 1-0,3; 0,8-1,9; 4,1-4,4 1g соответственно. *Candida* и др. грибы в подвздошном и толстом отделе, не определяемые в контроле, высеваются в количестве 0, 5-1,2; 1,2-2,2 1g соответственно.

Выявленное у опытных животных снижение числа бифидобактерий и лактобацилл в подвздошной и толстой кишке сохраняется не только до 30 дня, когда контрольные крысы переходят с вскармливания грудным молоком на окончательное питание, но и до конца опыта, т. е до 6 мес. после рождения. У опытных животных их число равно 4,0-5,2; 8,0-9,1 (в контроле 5,0-7,2; 10,5-11,3) в подвздошном и толстом кишечнике соответственно (табл. 3.10).

После введения искусственного кормления количество всех представителей аэробной микрофлоры увеличивается на 1,4-4; 0,9-2 1g в подвздошной и толстой кишке. В тощей кишке число анаэробов возрастает менее значительно.

Число аэробов на всем протяжении кишечника увеличивается вследствие возрастания кишечной палочки, стафилококка, протей и грибов. Особенно следует обратить внимание на высеивание золотистого стафилококка, гемолитической, лактозонегативной кишечной палочки, протей.

Искусственное кормление обуславливает и значительное развитие *Candida* и др. в подвздошной и толстой кишке.

Таким образом, искусственное кормление уступает естественному по своему регулирующему влиянию как на анаэробную, так и аэробную микрофлору кишечника.

При искусственном вскармливании и в последующие сроки исследования формирования симбионтной микрофлоры различных биотипов не характеризуется стабильным увеличением облигатных микроорганизмов и снижением этих показателей для факультативных, не постоянно встречавшихся представителей.

Характерным для опытных крыс является наличие в содержимом подвздошного и толстого отделов кишечника факультативных аэробов (энтерококки, стафилококки, Candida, протей). Количественное их содержание на 1-2 порядка превалирует сдвиги в количественном составе микрофлоры тонкого и толстого отделов кишечника, их колебания на протяжении опыта позволяют прийти к заключению о развитии и формировании дисбактериоза при искусственном вскармливании животных.

3.7. Структурные особенности нервных клеток головного мозга крыс при различных видах вскармливания в раннем постнатальном периоде жизни.

В условиях нерационального питания нервные клетки головного мозга у исследуемых животных относительно группы контроля поверхность терминала синоптического типа значительно уменьшена. Уровень проявления перемен наиболее выражен к окончанию опытов. Существенно, что концентрация структурных перемен терминалов в различных регионах коры сенсомоторного типа колеблется в пределах от 12 до 55%. Это говорит об фенотипической индивидуальности подопытных и о повышенном снижении нейрополя зон с повышенной активностью.

У контрольных животных суммарное значение и плотность контактов повышена, митохондрии со средней плотным матриксам и общей численности митохондрий значительно выше. По данным других авторов, к их числу следует также отнести увеличение variability площади пресинаптической терминали, формы и степени сложности синаптических контактов (В.В.Семченко с соавт., 2008).

Таким образом, у контрольных животных общая плотность и численность синаптических терминалей увеличивается, тогда как у животных на фоне иррационального питания терминалей достоверно уменьшается. Иррациональное питание закономерно и неизбежно вовлекает в адаптационный процесс постсинаптическую часть синапса. Через 3-7 сутки уменьшается ее площадь, численная плотность контактов, формы и толщины постсинаптической мембраны.

ГЛАВА IV. НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РАЗВИТИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ И ИСКУССТВЕННОМ ВСКАРМЛИВАНИИ.

4.1. Электроэнцефалографические показатели у детей первого года жизни при естественном и искусственном вскармливании.

Знание ЭЭГ имеет большое значение не только с диагностической целью, но и для оценки зрелости нейрофизиологической зрелости центральной нервной системы (Зенков Л.Р). Формирование мозговой активности в процессе индивидуального развития зависит от генотипа и по мере повышения возраста ЭЭГ характеризуется большим числом различных организаций. В ходе множества исследований было выявлено, что строение коры головного мозга лиц различного возраста имеет свои отличительные признаки [24,30,32,35].

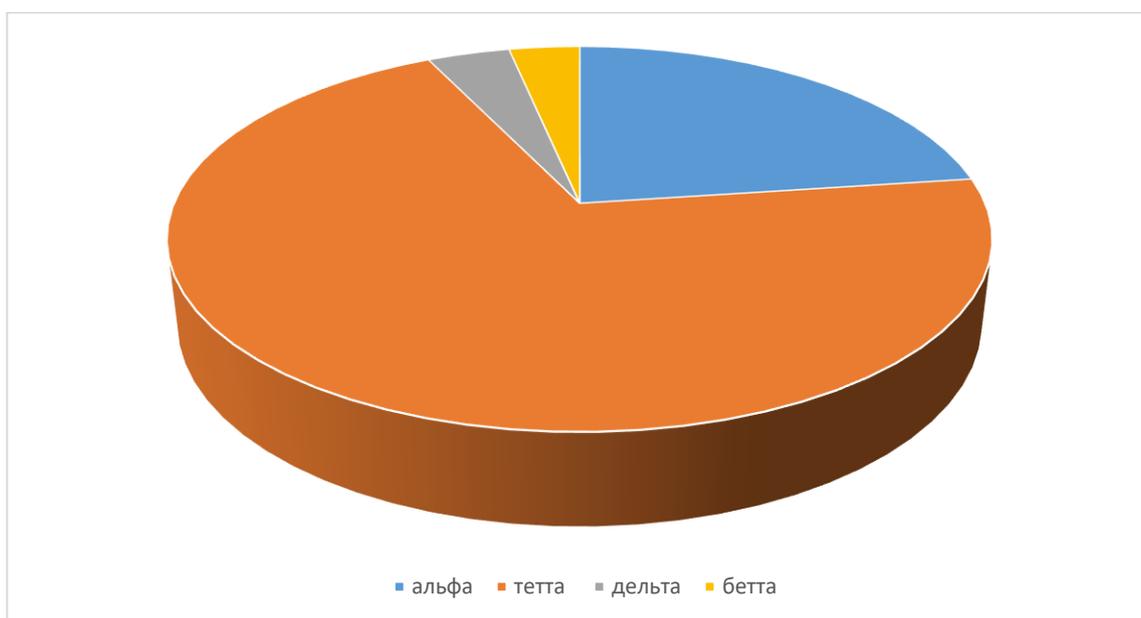


Рис2. Процентное соотношение индексов основного ритмов у новорожденных детей 1 мес. в норме.

В норме с возрастом увеличивается индекса главного ритма покоя, которые проявляются повышение альфа индекса (рис. 1,2). Данное явление происходит в силу наличия процессов морфологической зрелости аппарата нейронов КБП, и формированию необходимых нейронных путей между структурами ГМ.

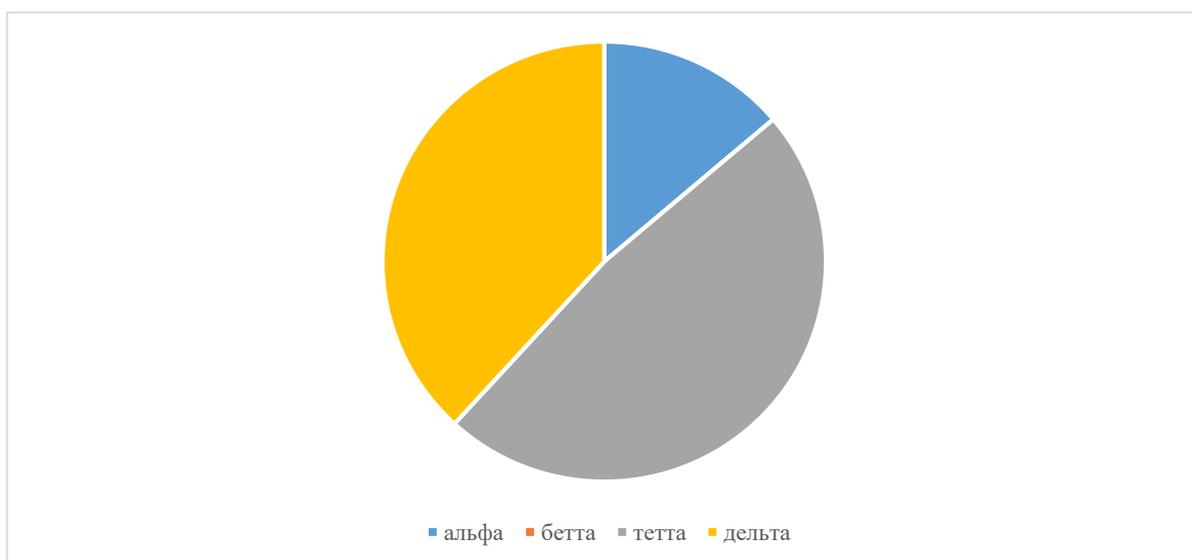


Рис.3 Средние показатели индексов основных ритмов у новорожденных детей 6 мес. в норме

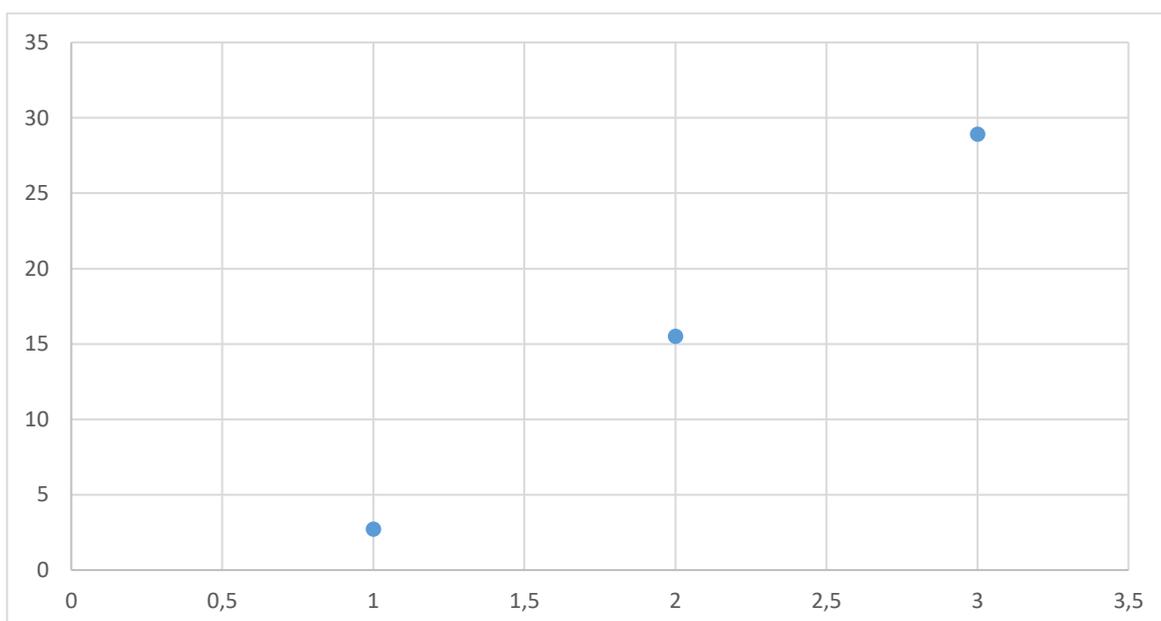


Рис.2. Распределение показателей альфа-индекса в зависимости от возраста.

В норме у детей раннего возраста в 1 мес средней индекс альфа ритма $4\pm 1,4\%$, в 6 мес индекс превышает до 15% в среднем и ближе к 1 году альфа ритм в среднем составляет 27% . (Зеньков Л.Р.).

Главной целью проведенной работы является сравнение значений электроэнцефалограммы детей различного возраста по мере их взросления. Наше исследование показало, что во всех трех группах у новорожденных детей в одномесячном возрасте ЭЭГ показатели соответствовали возрастной норме (Таб. 4.1.), полученные данные были статистически достоверными ($p\leq 0,01$). Частности во всех трех группах формирование альфа-индекса составляет в среднем $4,4\pm 0,4\%$, также индекс тета волны составляло в среднем $20-25\%$, во всех группах доминировала дельта волна. Статистически значимых отличий между группами не наблюдалось (рис.3). В то же время разницы в ЭЭГ между девочками и мальчиками в период 1 мес. не было выявлено. (Рис.5)

Таблица. 4.1.

**Распределение показателей альфа индекса в зависимости от
возраста всей группы.**

| Возраст | 1 группа | | 2 группа | | | 3 группа | | | |
|---------|-----------------|---|-----------------|---|----------|-----------------|---|----------|----------|
| | М | m | М | m | P | М | m | P | P1 |
| 1 мес | $4,95\pm 0,22$ | | $4,70\pm 0,14$ | | $>0,05$ | $3,99\pm 0,10$ | | $<0,001$ | $<0,001$ |
| 6 мес | $15,86\pm 0,63$ | | $8,31\pm 0,25$ | | $<0,001$ | $16,01\pm 0,44$ | | $>0,05$ | $<0,001$ |
| P2 | $<0,001$ | | $<0,001$ | | | $<0,001$ | | | |
| 12 мес | $24,25\pm 1,18$ | | $15,19\pm 0,49$ | | $0,00$ | $24,95\pm 0,61$ | | $>0,05$ | $<0,001$ |
| P2 | $<0,001$ | | $<0,001$ | | | $<0,001$ | | | |

Примечание: P - достоверность различий по отношению 1 группы; P1 - по отношению 2 группы; P2 - по отношению предыдущего срока исследования

По нашим наблюдениям, индекс альфа-волн увеличивался начиная с 3 месячного возраста новорожденных. При сравнении альфа индекса в возрасте от 3 мес. до 6 мес. было выявлена достоверные различия между группами ($p<0,01$). Выявлено достоверно меньше ($p\leq 0,05$) индекса альфа-волн в этот

период жизни у детей со 2 группы (Таб.4.1.). ЭЭГ показатели альфа индекса у детей с 1 и 3 группы в этом же возрасте статистически достоверно выше ($p \leq 0,005$) по сравнению с 2 группы и составляет в среднем $15,3 \pm 1,5$ %, а так же было отмечено разница альфа индекса между 1 и 3 группах почти не было статистической разницы (Рис6).



Рис. 6. Разница альфа-индекса между группами в 6 мес. периоде.

В 3 группе от 6-12 мес. у детей ЭЭГ показатели отмечаются значимые различия ($p < 0,01$) между группами, в сторону повышения в 1.5-2 раза значений индекса альфа-волн, которые равны $24,2 \pm 1\%$ и $15,2 \pm 3,8\%$ соответственно первой и в третьей группе. По итогам относительного классической погрешности самая большое значение отклонения наблюдалось у индекса альфа (см. рис.7) при значениях $p < 0,05$ отмечается в первой и в третьей группе электрогенеза при сопоставлении со второй группой. Для лиц второй группу электрогенез имеет значительные отклонения ($p < 0,01$) значений индекса альфа относительно первой и, в частности, относительно третьей группы практически во всех возрастных категориях, а также с

постепенных ростом индекса альфа, что говорит о задержки развития биоэлектрической активности мозга (Таб.4.1.).

Индекс активности медленно типа дельта и тета- являются главенствующими при нормальном ЭЭГ у лиц до 12 месяцев (см. Рис.1,2.), это обусловлено с низкой степенью миелинизации аксонов, что говорит о низкой скорости проведения возбуждения. возрастом альфа-активность увеличивается, количество медленных волн значительно уменьшаются.

Значения тета и дельта индекса по мере взросления различны. Выявлено, что для людей по мере взросления в норме дельта индекс имеет постепенное снижение (см. Таб.4.2), например, в возрасте 1 месяца он равен $70 \pm 2,1\%$, то к 6-7 месяцам его значения равны $50,8 \pm 1,5\%$.

Таблица.4.2

распределение значения индекса дельта в зависимости от возрастной группы.

| Возраст | 1 группа | | 2 группа | | | 3 группа | | | |
|---------|------------|---|------------|---|--------|------------|---|-------|--------|
| | М | m | М | m | P | М | m | P | P1 |
| 1 мес | 79,80±3,16 | | 80,02±2,46 | | >0,05 | 78,98±2,32 | | >0,05 | >0,05 |
| 6 мес | 64,88±2,73 | | 71,33±1,70 | | >0,05 | 66,01±2,21 | | >0,05 | >0,05 |
| P2 | <0,001 | | <0,01 | | | <0,001 | | | |
| 12 мес | 23,17±0,96 | | 38,22±1,03 | | <0,001 | 22,83±0,65 | | >0,05 | <0,001 |
| P2 | <0,001 | | <0,001 | | | <0,001 | | | |

Примечание: P - достоверность различий по отношению 1 группы; P1 - по отношению 2 группы; P2 - по отношению предыдущего срока исследования

По значениям достоверности ($p < 0,01$) в сопоставленных группах можно выделить некоторые группы по возрасту с необходимым значением изменения индекса дельта: 1-3 мес. - 80,8-70,5%; 4-6мес – 65,2-55,3%; и 7-12 мес.-52,5-45,5%. Показатели степени варьирования достоверно ($p < 0,05$) увеличиваются к 7-9 мес. (с 3,5% в 1 мес. до 6,6% в 1 года), что, возможно, объясняется процессами миелинизации. У детей во всех трех группах на ЭЭГ отмечается снижения показателей дельта-индекса с возрастом (см Таб.4.2). Во все возрастные периоды снижение в динамике дельта-индекса было достоверно больше ($p < 0,01$) в 1гр, и в особенности в 3 группе, что говорит о наиболее

выраженной степени процессов формирования биоэлектрической активности мозга. Причем показатели дельта-индекса (см. Таб. 4.3) в 3 группе имеют наибольшую возрастную динамику. Так же в 2 группе дельта индекса имеют наименьшую возрастную динамику 15,1% (см. Рис. 7.).

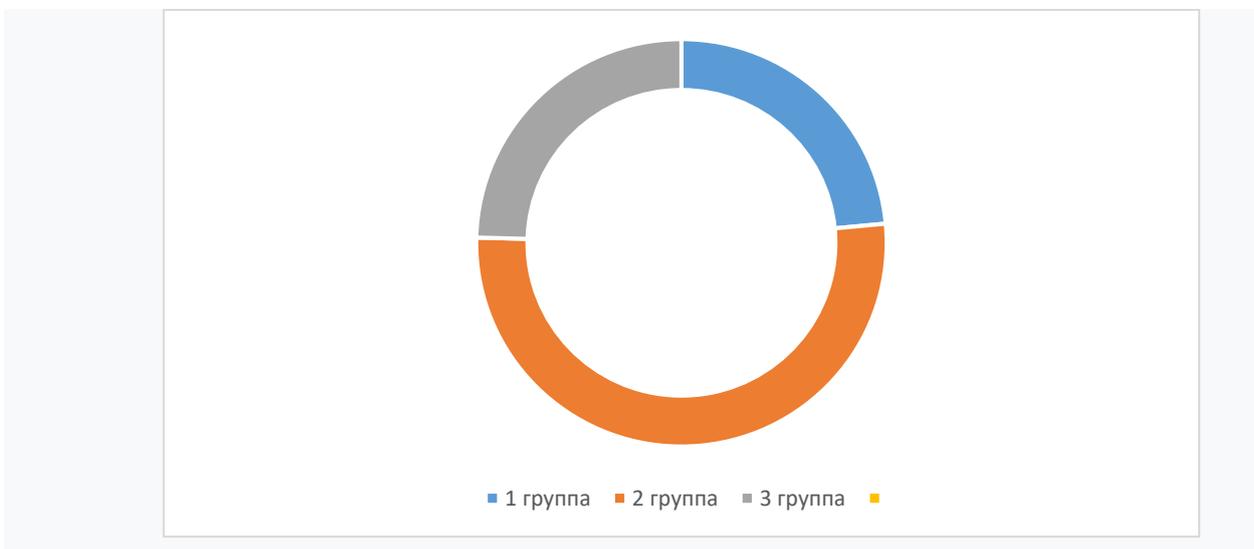


Рис. 7. Разница дельта-индекса между группами в 6 мес. периоде.

Как видно из таблицы, формирование индекса тета-индекса хорошо развито в группах 1 и 3. Полученные данные были статистически достоверными ($p \leq 0,01$). В целом, эти проявления указывает на то, что высокая степень миелинизация аксонов и развитость отростков больше выражено в 1 группе, и в особенности в 3 группе.

Таблица. 4.3

Распределение показателей тета индекса в зависимости от возраста всей группы.

| Возраст | 1 группа | | 2 группа | | | 3 группа | | | |
|---------|------------|---|------------|---|-------|------------|---|-------|--------|
| | М | m | М | m | P | М | m | P | P1 |
| 1 мес | 15,26±0,69 | | 15,45±0,41 | | >0,05 | 16,98±0,48 | | <0,05 | <0,05 |
| 6 мес | 19,23±0,73 | | 20,40±0,50 | | >0,05 | 17,95±0,41 | | >0,05 | <0,001 |
| P2 | <0,001 | | <0,01 | | | >0,05 | | | |
| 12 мес | 52,55±2,11 | | 46,61±1,53 | | <0,05 | 52,15±1,24 | | >0,05 | <0,01 |
| P2 | <0,001 | | <0,001 | | | <0,001 | | | |

Примечание: P - достоверность различий по отношению 1 группы; P1 - по отношению 2 группы; P2 - по отношению предыдущего срока исследования

Альфа-ритм является показателем зрелости биоэлектрической активности мозга ребенка. Основываясь на наших показателях (см. Таб. 4.3) у детей с первой и третьей группы начиная с 4го 5 го месяца жизни периодичность альфа-волн повышена на 1-2 колебания в секунду. Эти данные соответствовала возрастным нормам. Полученные данные были статистически достоверными. По нашем клиническим данным дети в 12 мес. возрасте с 2 группы получавшие детские молочные смеси без пробиотиков процесс увеличения средних показателей частоты альфа-волн несколько сглажен, и составлял 1-2 Гц в секунду, тогда как у детей со 1 и 3 группы в такой же период жизни средняя частота альфа активности статистически достоверно ($p \leq 0,05$) составляло 3-4 Гц в секунду.

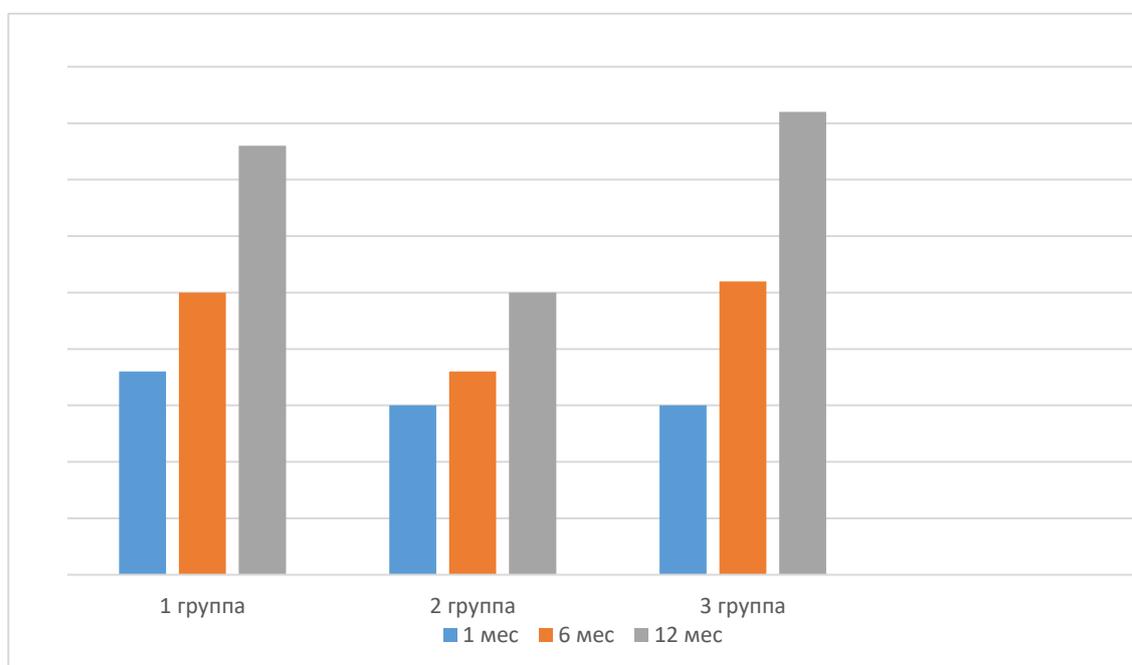


Рис.8 Разница частоты альфа-активности между группами в от1 до 12 мес. периоде.

У детей с 1 и 3 группы альфа-частота с 4 до 7 мес. увеличивается с $2,2 \pm 0,4$ кол/сек до $3,1 \pm 0,1$ кол/сек, эти показатели достоверно выше у детей с 3 группы.

Малые частоты и нестабильность активности альфа у представителей второй группы может развиваться в силу наличия структурной незрелости.

Стоит отметить, то что достоверные ($p < 0,01$) различия отмечаются между значениями альфа- частоты у детей с 1 и 3 группы от 2 группы. Вероятно, такие результаты объясняются, что скорость распределения возбуждения мозга ребенка описывается относительно слабым развитием корешков нейронов, малым числом активных синапсов, что ведет к асинхронному ЭЭГ. Суммарно всех это приводит к повышенной амплитуде на ЭЭГ детей раннего периода возраста.

В норме у детей от 1 мес до 12 мес амплитуда альфа-ритма в среднем изменяется от $40 \pm 2,1$ мкВ до $78,2 \pm 8,4$ мкВ (Рис.9). Если в 1и 3 группах в течении от 1 мес до 12 мес регистрируется достоверно ($p < 0,01$) высокое колебание показателей амплитуды, то для электроэнцефалографии второй группы было зарегистрировано значительные ($p < 0,05$) различия амплитуды альфа-волн относительно других групп.

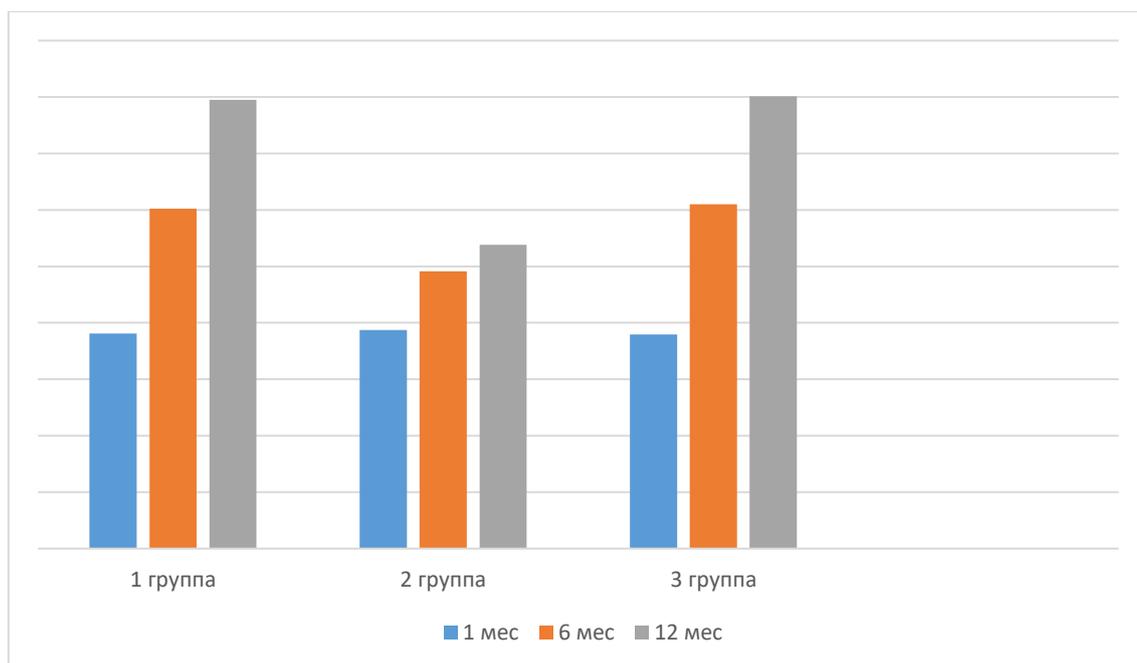


Рис.9. Возрастные разница амплитуды альфа активности между группами

Процесс перемены показателей амплитуды ритма дельта похожа с

динамикой активности альфа типа (рис.10). Значительных отличий по возрастному типу значений амплитуды активности дельта выявлена в 1 и 3 группы по сравнению с 2 группой. У детей с 1 и 3 группы амплитуда дельта-ритма в течении 1 года в среднем изменяется от $78,7 \pm 2,9$ до $58,2 \pm 4,3$ мкВ. Повышенная вариабельность амплитудных значений характерна для ЭЭГ с 2 группы. Отмечаются достоверные ($p < 0,05$; $p < 0,01$) различие дельта волн по амплитудным показателям между 2 и 3 группами. Причем амплитуда дельта волн в 2 группе имеет тенденцию к медленному ($p < 0,05$) снижению по сравнению с другими группами. Достоверных различий снижение амплитуды дельта волны между 1 и 3 группой нами не обнаружено.

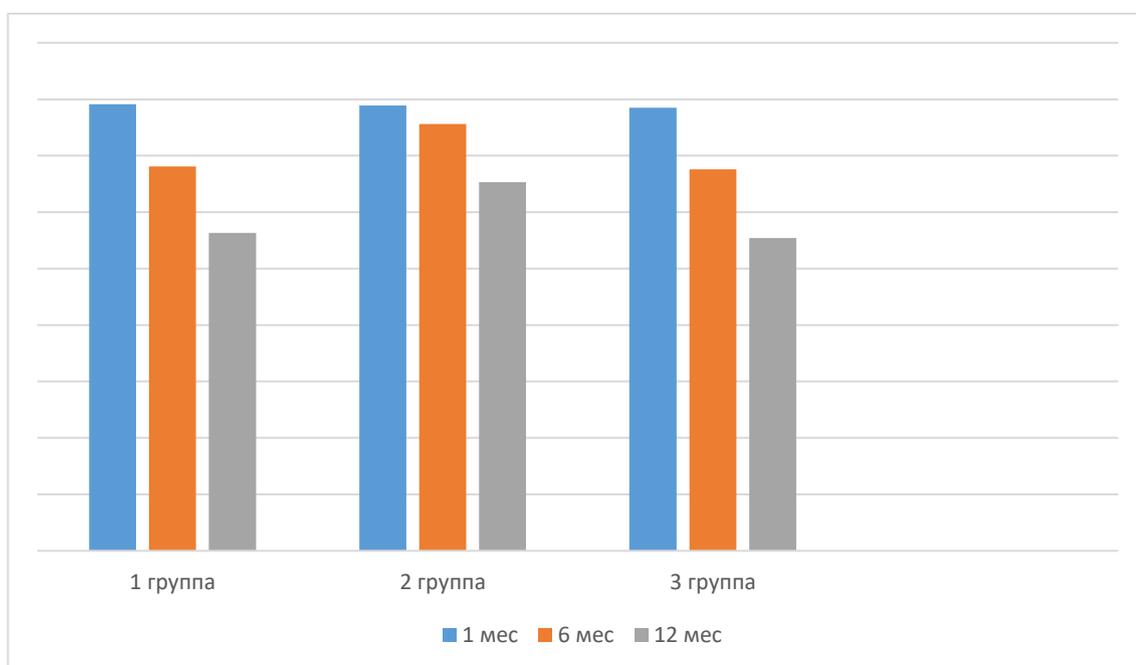


Рис.10. Возрастные разница амплитуды дельта активности между группами

Так же значения амплитуды ритма тета у исследуемых в первой и третьей группах имеет уменьшение прогресса по мере взросления (рис. 11). Значения средней амплитуды ритма тета на первом месяце жизни равно $130,3 \pm 1,2$ мкВ, а в 7-12 месяцев - $93,2 \pm 1,2$ мкВ, что может развиться в силу доминации параллельно тета ритму- ритма альфа, как в первые годы жизни и

уменьшения ритма тета после повышения альфа-ритма. По нашим данным, амплитуда дельта волны в 1 и 3 группах уменьшилась в среднем на $66,7 \pm 2,1$ до $54,4 \pm 4,1$ мкВ к 6-7 мес., в 2 группе $80,3 \pm 2,9$ до $75 \pm 3,1$ мкВ;

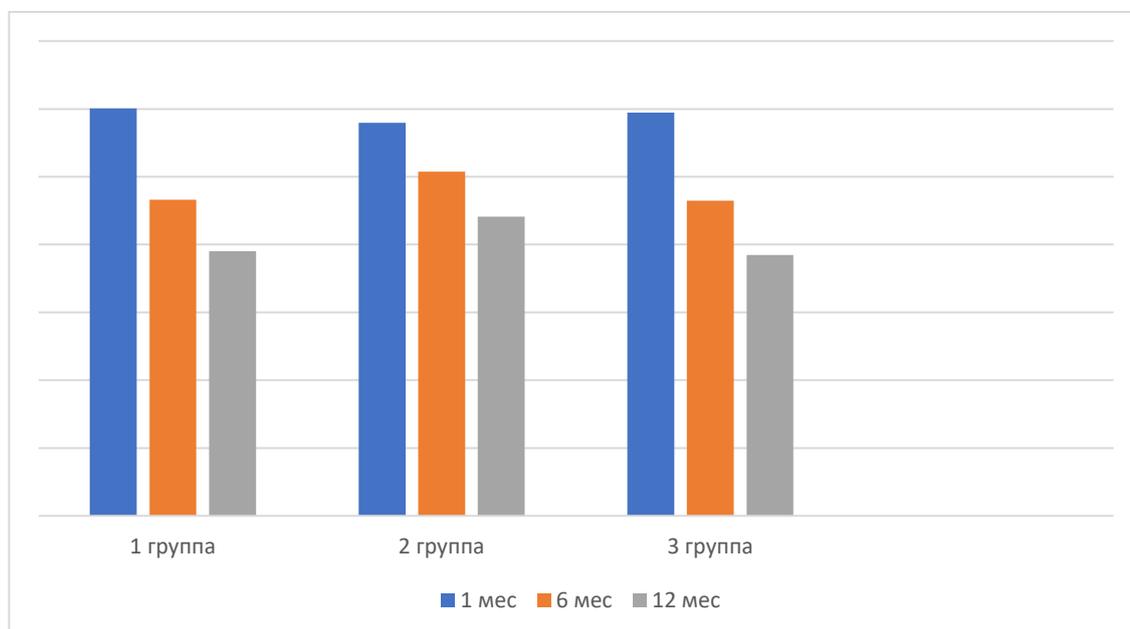


Рис.10. Возрастные различия амплитуды тета-активности между группами

4.2. Электроэнцефалографические показатели сна у детей первого года жизни при естественном и искусственном вскармливании.

Нейрофизиологический прогресс головного мозга в период неонатального типа был оценен относительно стадиям сна.

Сон новорожденных детей имеет две фазы: стадия с активностью глазных яблок active sleep – AS и фазы медленного сна quite sleep – QS. Фазы active sleep и quite sleep имеют поочередность и определенную закономерность в зависимости от цикла сна. В свою очередь фаза медленного сна делиться на 4 стадии.

В нашем исследовании первое электроэнцефалографическое исследование сна проводилось у детей в возрасте одного месяца

электроэнцефалограмма фиксировалась в режиме контроля дневного сна. Продолжительность записи дневного сна варьировалась от часа до двух часов. Для оценки общего ЭЭГ сна и для прогноза в возрасте от 1 до 12 месяцев мы применяли классификацию ЭЭГ типологического типа.

Оценка показателей ЭЭГ сна и его прогностического значения проводилось путем вычисления длительности, а также цикличности фаз сна. Запись проводилось в возрасте 1 мес., а также повторное электроэнцефалографическое обследование в возрасте 6 и 12 мес.

У детей раннего возраста продолжительность сна составляет 19—20 часов, почти на 75 % состоит из фазы быстрого сна. У новорожденных и детей первого года жизни 3-я и 4-я фазы медленного сна очень короткой. С возрастом у детей продолжительность стадий медленного сна увеличивается, а также длительность фазы быстрого сна уменьшается. Главное различия строения сна у детей по мере их взросления является постепенное увеличение продолжительности 3й и четвертой фазы сна. Фаза БДГ снижается и к 8му месяце снижается до 20-25%. Данные значения остаются неизменными на протяжении всей жизни. Цикл сна у новорожденных длится от 50 минут до одного часа. Циклы сна с БДГ отмечается наличие сосательных действий, легкие подергивания, гримасы, дрожания, а также наличие улыбки. Новорожденные дети могут сменять фазы бодрствования на БДГ. Фаза БДГ характеризуется нерегулярностью дыхания и сердцебиение.

При сравнении электроэнцефалографии показатели сна у новорожденных во всех трех группах в первые месяцы жизни достоверно не различались. Средняя продолжительность фазы медленного сна во всех группах составляла 35-45%, фаза БДГ составляла 55-65%. Сон начинался с фазы быстрого сна.

При вторичном проведении (6 месяцев после первичного обследования) ЭЭГ дневного сна во всех группах ЭЭГ показатели достоверно различались. Циркадианность эпизодов «медленный сон – быстрый сон» сна более отчетливо достоверно выше ($p \leq 0,05$) в 1 группе, и в особенности

статистически достоверно ($p \leq 0,01$) больше выражен у детей с 3 группа получавшие детские молочные смеси с пробиотиками. В 2 группе в этом периоде цикличность эпизодов было менее выражено. Однако в всех трех группах конце каждого цикла сна возникали микро пробуждения, после которых дети с 1 и 3 группы вновь быстро засыпали. Но дети с 2 группы после микропробуждений засыпали с трудом, выявленные различия были достоверны ($p \leq 0,05$)

Анализ показателей ЭЭГ сна в 12 мес, обнаружено что продолжительность стадии быстрого сна в 3 группе у детей получавшие детские молочные смеси с пробиотиками достоверно выше по сравнению с остальными группами и составляло 70%, а также в 1 группе отмечался преобладание глубокого сна в и 60-65%. Продолжительность цикла увеличивался (Рис.12) во 1 группе до 75 мин, во 2 группе 65 мин и 3 группе продолжительность цикла было до 85 мин. Все показатели были статистически достоверными ($p \leq 0,01$).

Важной задачей нашей работы было сопоставление электроэнцефалографический показатели сна, в частности формирование цикла сна, длительность фаз. Полученные данные свидетельствуют о том, что в 1 и в особенности в 3 группе у детей дети, получавшие детские молочные смеси с пробиотиками формирование цикла сна достоверно ($p \leq 0,05$) в большей степени организован, по сравнению с 2 группе.

Определение характеристик сна у детей грудного и раннего возраста при естественном и искусственном вскармливании.

4.3. Определение характеристик сна у детей грудного и раннего возраста при естественном и искусственном вскармливании.

У новорожденных детей и деток раннего возраста длительность сна в течении суток варьируется от 16 до 18 часов. Большая части суточного сна в первые 6 месяцев относиться к дневному сну, а ближе к 1 году постепенно сокращается дневной сон и удлиняется ночной сон. Особенности

физического развития ребенка обусловлено снижением потребности в сне у детей грудного возраста. От 1 мес. до 3 мес. дети грудного возраста длительность ночного сна в среднем 7-8 ч, длительность дневного сна 6-10 ч. Во втором полугодия жизни длительность ночного сна в среднем 9-10 ч, дневной сон длится в среднем 6-8 ч. С возрастом характер сна изменяется с полифазного на монофазный. В течении дня новорожденный ребенок засыпает в среднем 3-4 раза, от 6 мес. до 12 мес., устанавливается двухразовый режим дневного сна. В норме ночные пробуждения у детей до 12 мес. являются вариантом нормы.

Целью нашего исследования было сравнение особенности формирования дневного и ночного сна на основе рационального питания и микробиоценоза. Для оценки сна у детей грудного и раннего возраста во всех трех группах использовался метод анкетирования. По итогам данных исследований были обнаружены: средняя длительность сна в течении суток, перемены ночного и дневного сна в зависимости от текущего возраста, среднее время засыпания и число ночных пробуждений.

Таблица 4.4.

Продолжительность сна в сутки по возрастным подгруппам

| Возраст (месяцы) | Общая продолжительность сна в сутки (часы) | | Продолжительность сна в сутки у детей 1 группы | | Продолжительность сна в сутки у детей 2 группы | | | Продолжительность сна в сутки у детей 3 группы | | | | 1 группа | 2 группа | 3 группа |
|---------------------|--|---|--|---|--|---|-------|--|---|-------|--------|----------|----------|----------|
| | М | m | М | m | М | m | P | М | m | P | P1 | P2 | | |
| 1 мес | 14,00±0,24 | | 14,35±0,71 | | 14,09±0,38 | | >0,05 | 14,05±0,34 | | >0,05 | >0,05 | P>0,05 | P>0,05 | P>0,05 |
| 6 мес | 13,00±0,23 | | 13,45±0,54 | | 12,45±0,40 | | >0,05 | 12,76±0,34 | | >0,05 | >0,05 | P>0,05 | P>0,05 | P>0,05 |
| 12мес | 12,20±0,31 | | 12,30±0,48 | | 10,62±0,28 | | <0,01 | 12,50±0,35 | | >0,05 | <0,001 | P>0,05 | P<0,001 | P>0,05 |

Примечание: P - достоверность различий по отношению 1 группы; P1 - по отношению 2 группы

P2 - достоверность различий по отношению нормы

Максимальная длительность сна была зафиксирована у детей первой и третьей группы в возрасте от 0 до 5 месяцев, по сравнению с 2 группы. Во всех трех группах в течении 1 года отмечался выраженная динамика снижения длительности дневного сна и удлинения ночного сна, а также снижение длительности суточного сна в целом.

Проведен оценка динамики продолжительности ночного сна. Нами было обнаружены достоверные различия по длительности ночного сна. Наименьшее значения продолжительности ночного сна во всех исследуемых группах было зафиксирована на первом месяце жизни, так как в данный период наибольших период сна происходит в дневное время.

Таблица 4.5

| Возраст (месяцы) | Общая продолжительность сна в сутки (часы) | | Продолжительность сна в сутки у детей 1 группы | | Продолжительность сна в сутки у детей 2 группы | | | Продолжительность сна в сутки у детей 3 группы | | | | 1 группа | 2 группа | 3 группа | |
|---------------------|--|---|--|---|--|---|---|--|------------|---|-------|----------|----------|----------|--------|
| | М | m | М | m | М | m | P | М | m | P | P1 | P2 | | | |
| 1 мес | 14,00±0,24 | | 14,35±0,71 | | 14,09±0,38 | | | >0,05 | 14,05±0,34 | | >0,05 | >0,05 | P>0,05 | P>0,05 | P>0,05 |
| 6 мес | 13,00±0,23 | | 13,45±0,54 | | 12,45±0,40 | | | >0,05 | 12,76±0,34 | | >0,05 | >0,05 | P>0,05 | P>0,05 | P>0,05 |
| 12мес | 12,20±0,31 | | 12,30±0,48 | | 10,62±0,28 | | | <0,01 | 12,50±0,35 | | >0,05 | <0,001 | P>0,05 | P<0,001 | P>0,05 |

Примечание: P - достоверность различий по отношению 1 группы; P1 - по отношению 2 группы P2 - достоверность различий по отношению нормы

Прогресс дневного сна имеет пропорциональные значения ночному сну (табл.3). во всех исследуемых группах наибольший сон в дневной период был зафиксирован в возрасте от 0 до 3 месяцев, в среднем 3-4 эпизода сна дневного типа. Статистически значимые изменения было с 6-7 мес. жизни.

Продолжительность дневного сна так же 1 мес. жизни разница между группами не было выявлено. Было проведено исследование динамики продолжительности дневного. Результаты представлены в таблице 4.6

Таблица 4.6

Продолжительность дневного сна

| Возраст месяцы) | Общая продолжительно сть дневного сна (часы) | | Продолжит ельность дневного сна у детей 1 группы (среднее) | | Продолжительнос ть дневного сна у детей 2 группы (среднее) | | | 1 группа | 2 группа |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|-------|----------|-------------|
| | М | m | М | m | М | m | P | P2 | |
| 1 мес | 5,00±0,13 | | 5,22±0,19 | | 4,99±0,13 | | >0,05 | P>0,05 | P>0,05 |
| 6 мес | 3,50±0,06 | | 3,70±0,17 | | 3,41±0,10 | | >0,05 | P>0,05 | P>0,05 |
| 12 мес | 2,21±0,05 | | 2,21±0,09 | | 2,51±0,08 | | <0,05 | P>0,05 | P<0,01 |

Примечание: P - достоверность различий по отношению 1 группы;
P1 - по отношению 2 группы; P2 - достоверность различий по отношению нормы

Прогресс дневного сна имеет пропорциональные значения ночному сну (табл.4.6). во всех исследуемых группах наибольший сон в дневной период был зафиксирован в возрасте от 0 до 3 месяцев, в среднем 3-4 эпизода сна дневного типа.

Выявлены следующие различия между группами: в 1и 3 группах продолжительность эпизода сна в среднем 3-4 ч. Тогда как дети грудного возраста и 2 группа в среднем длительность эпизода дневного сна 1,5-2 ч. Полученные результаты были достоверными ($p \leq 0,05$).

Было осуществлено изучения отличий между группами, числа ночных прекращений сна по мере взросления ребенка. Итоги были изложены в таблице 4.7.

Таблица 4.7.

Количество ночных пробуждений

| Возраст (месяцы) | Количество ночных пробуждений | 1 группа (Среднее) | 2 группа (Среднее) | 3 группа (среднее) |
|---------------------|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1 мес | 1,6(1,4-1,9) | 1,8 | 1,7 | 2,0 |
| 6 мес | 1,7(1,4-2,0) | 1,7 | 2,7 | 1,8 |
| 12 мес | 1,4(1,1-1,7) | 1,6 | 2,8 | 1,4 |

Выявлено, что во всех трех группах грудные дети первого месяца жизни эпизоды пробуждение ночного сна в среднем 3-4 раз, достоверной разницы между группами не было выявлено. От 6 мес. до 12 мес. частота ночных пробуждений между группами разница было статистически достоверно ($p \leq 0,01$).

По результатам нашего исследование выявлено, что ночные пробуждения во всех группах со временем частота ночных пробуждений уменьшается. Было Выявлено, что дети с 1 и 3 группы в период от 6 мес. до 12 мес. средняя частота ночных пробуждений 1-2 раза, тогда как во 2 группе средняя частота было 2-3 раза. Полученные результаты статистически достоверны ($p \leq 0,05$).

В нашем клиническом эксперименте, было проведено бактериологическое исследование кала. Для бактериологического исследования содержимого кишечника использовали кал. Бактериологическое исследование были проведены всем детям из трёх групп. У обследованных детей дисбиоз кишечника проявлялся уменьшением лактобактерий и бифидобактерий, а также условно-патогенных бактерий.

У детей из 2 группы 90,1% случаев количество бифидобактерий были пониженным в сравнении с 1 группой. Количество лактобактерий у детей с 2 группы в 65,6% случае было пониженным, статистически значимо отличаясь от токового у детей с 1 группы ($p \leq 0,001$).

Таблица 5.1.

Содержание облигатной микрофлоры в фекалиях детей.

| Облигатная микрофлора | 1 группа | | 2 группа | | |
|-----------------------|-----------|---|-----------|---|--------|
| | М | m | М | m | P |
| Бифидобактерии | 9,46±0,35 | | 4,24±0,11 | | <0,001 |
| Лактобактерии | 8,82±0,34 | | 3,06±0,09 | | <0,001 |
| Типичные E.coli | 5,20±0,27 | | 6,66±0,19 | | <0,001 |

Картина микрофлоры кишечника у детей представлено следующей таблицы.

Таблица 5.2.

Содержание факультативной микрофлоры в фекалиях детей.

| Факультативная микрофлора | 1 группа | | 2 группа | | |
|---------------------------|-----------|---|-----------|---|--------|
| | М | m | М | m | P |
| Candidaalbicans | 2,26±0,10 | | 3,84±0,09 | | <0,001 |
| Klebsiellapneumoniae | 4,77±0,19 | | 5,81±0,17 | | <0,001 |
| Clostridiumdifficile | 3,11±0,10 | | 4,10±0,12 | | <0,001 |
| Staphylococcus aureus | 4,03±0,18 | | 7,79±0,20 | | <0,001 |
| Proteusvulgaris | 3,11±0,09 | | 4,54±0,13 | | <0,001 |

У детей контрольной группы содержание облигатной микрофлоры статистически значимо превышало ($p \leq 0,001$). Из факультативных микроорганизмов в 2 группе в наибольшей концентрации было выявлено *Staphylococcus aureus* ($7,8 \pm 0,1$). У контрольных детей этих микроорганизмов составило $4,0 \pm 0,1$. Как видно из таблицы флора содержимого кишечника контрольной группы отличались от опытной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптимальное формирование органов и систем организма новорождённого, гармоничное и интеллектуальное развитие ребенка в онтогенезе осуществляется при организации в течении 1-2 лет при естественном вскармливании и создании нормального микробиоценоза в кишечнике. Нарушение питания вследствие изменения типа вскармливания резко нарушают процесс пищеварения и всасывания, тем самым нарушают гомеостаз внутренней среды. Это неизбежно сказывается на формировании регуляторных (иммунной, эндокринной и нервной) и других жизненно важных систем организма, вызывает азотемию, ацидоз, гиперосмию, задержку физического и психического развития (К. Зуфаров, А.Ю. Юлдашев).

При искусственном вскармливании у всех крысят с первых дней исследования отмечаются нарушения биоценоза, которые расцениваются как дисбактериоз 2 степени. На протяжении всех 6 месяцев анализ флоры показал, что наиболее часто среднетяжелая форма дисбактериоза характеризовалась выделением микробов рода протей, золотистого стафилококка, гемолизирующей кишечной палочки, дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

Развитие дисбактериоза и его тяжесть связаны со степенью хронического расстройства питания. Как показывают результаты определения нейрофизиологических показателей контрольных и опытных животных, с началом искусственного кормления по электроэнцефалографическим показателям развивается нейрофизиологическая незрелость. По клинической картине мы можем увидеть нарушение формирования дневного и ночного сна в сутки.

Как и у крысят, человека гистогенетические процессы в тонкой кишке крысят, начавшиеся в конце эмбрионального развития [31,39,40,115,117,227], интенсивно продолжают и после рождения, до периода полового созревания [170]. В результате этого прогрессивно увеличивается всасывающая поверхность органа.

Однако в период грудного вскармливания млекопитающих относительно низка степень структурно-функционального развития органов пищеварения [170]. Согласно многочисленным исследованиям [4,55,56,85,113,126,166,167] тонкая кишка крысят, как и многих других млекопитающих, характеризуется недостаточной сформированностью слизистой оболочки, ее морфофункциональных единиц, эпителиальной и соединительной тканей.

На основании вышеизложенного приходим к заключению, что при рождении и в течении естественного вскармливания тонкая кишка крысят, как и ряда других млекопитающих, имеет небольшую всасывающую поверхность из-за морфологической несформированности ее слизистой оболочки, низкую активность гидролитически-транспортных ферментов, неэффективное полостное и мембранное пищеварение. На основании результатов собственных исследований и данных литературы, естественно, задумывается о биологической целесообразности этого явления. Ведь при естественном вскармливании млекопитающих происходит самый интенсивный рост организма.

По данным литературы [10,21,28,30,32,33,82,141,184,185,209,235], грудное молоко содержит значительное количество питательных веществ, все классы иммуноглобулинов, компоненты комплемента, лактоферин, факторы роста, протеолитические ферменты и их ингибиторы, лейкоциты, плазматические клетки. При грудном вскармливании иммуноглобулины, всасываясь из тонкой кишки без расщепления, участвуют в создании пассивного иммунитета. Только секреторный иммуноглобулин А не всасывается, он покрывает поверхность слизистых оболочек и препятствует их взаимодействию с патогенными микроорганизмами [200,215]. Полиморфноядерные способствуют развитию непатогенных лактобацилл и установлению колонизационной резистентности [164,208], препятствующей развитию патогенных микроорганизмов в тонкой кишке.

Гормоны грудного молока всасывающиеся, как и иммуноглобулины, в кровь новорожденных млекопитающих без расщепления [25,32,58,118] регулируют взаимосвязанную деятельность внутренних органов и систем, их структурно-функциональное становление, потому что в ранний постнатальный период жизни между эндокринными железами еще не установлена связь.

Эти и прочие уникальные эффекты материнского молока дают возможность расценить его в качестве наилучшего питания с естественным контролем оптимального развития млекопитающих.

Следовательно, структурно- функциональная незрелость слизистой оболочки тонкой кишки, как и других органов и систем, генетически запрограммирована, является общебиологической закономерностью для определенного этапа развития некоторых млекопитающих. Эволюционно возникла динамическая взаимосвязь между видом вскармливания и структурно-функциональными особенностями органов новорожденного. Грудное молоко представляет собой идеально сбалансированный питательный продукт, соответствующим индивидуальным особенностям каждого ребенка [82], полностью усваивается с наименьшей затратой энергии, обеспечивая идеальным обмен веществ, гомеостаз внутренней среды организма.

Исследования механизма транспорта ингредиентов молока через каемчатые энтероциты ворсинок показало, что она осуществляется эндоцитозом. Эндоцитоз-процесс, который постоянно протекает в макрофагах, эндотелии, эпителиальных клетках, проксимального отдела нефрона и т.д. [26,31,37,44,46,47,51]. Эндоцитоз, осуществляемый рецепторами плазмолеммы, был назван рецепторным и в его основе лежит взаимодействие лиганда с рецептором. Его механизмы исследуются как *in vivo* так и *in vitro* [13,98,173,203,223,240,244]. Исследование нами указанного процесса у новорождённых крысят вскармливании грудным молоком,

различными макромолекулами позволило изучить его механизмы в динамике процесса всасывания энтероцитами тощей кишки.

Известно, что люменальная поверхность энтероцитов ворсинок новорожденных млекопитающих образована микроворсинками-пальцевидными выпячиваниями плазмолеммы [96,167,192,201,218]. Численность на эпителий одной клетки варьируется от 1700 до 4000, что повышает общую всасывающую поверхность примерно в 30-40 раз. Микроворсинки обладают гликокаликсом над мембраной [37,44,47,51,144,147,192,237]. Гликокаликс – интегральная часть плазмолеммы и представляет собой обогащённую углеводами периферическую часть внешней поверхности каемчатого энтероцита. Он дает небольшую жесткость микроворсинчатому полю, также выполняет защиту от химического и физического воздействия на плазмолемму энтероцита и от вреда химуса [23,37,45,53,145,170].

Плазмолемма микроворсинок – это элементарная биологическая мембрана, отличающаяся меньшим содержанием холестерина [22,37,223]. Матрикс микроворсинок представляет собой пучек 20-40 параллельно ориентированных активных фибрилл с поперечными мостиками и аморфным компонентом. На верхушки микроворсинок фибриллы прикрепляются к специальному уплотнению, а у основания новорожденных крысят свободно располагаются в апикальной части клеток [22,37,170,177]. Вследствие этих отличий в организации тонкой структуры матрикса микроворсинок плазмолеммы между их основаниями обладает повышенной текучестью. При взаимодействии с питательными веществами они обеспечивают особый способ поглощения из внешней полости макромолекул, получивший название эндоцитоза.

Множественные эндоцитозные трубчато-везикулярные составные части микроворсинок, верхушечной зоны клеток тощей кишки новорожденных крыс следует рассматривать, на наш взгляд, как специализированную структуру,

которая обеспечивает сохранения биологических свойств грудного молока, селективный транспорт белков, жиров, углеводов [21,141,53,170,201,218].

Всасывание ингредиентов молока крысам в течение периода грудного вскармливания осуществляется на первом этапе с помощью эндоцитозных трубчато-везикулярных включений, визуализируемых под базальным слоем микроворсинок, и в верхушечной зоне каемчатых клеток кишечника. Однако они выявляются очень непродолжительное время (3-5 мин), после чего они, теряя присущую им каемку, отделяется от апикальной плазмолеммы, превращаются в эндосомы, сливающиеся между собой и перемещающиеся к надъядерной зоне, к структурам комплекса Гольджи.

Эндоцитозный везикулярный механизм всасывания характерен не только для крупно-малекулярных соединений типа пероксидазы, ферритин, цианкобаламин, гемоглобин, но и низкомолекулярных соединений [22,78,97,218,241].

При образовании эндоцитоза существенное значение имеет матрикс микроворсинок. В его составе выявляются актин, фибрин и виллин [178,181,213,216], а также кальмодулин. Предполагается, что активные фибриллы с участием этих белков осуществляют втягивание эндоцитозных везикул и их отрыв от апикальной поверхности. Однако исследования Барркан Р.С. [31]. С использованием цитохалазина В, выявил независимость эндоцитоза от активного цитоскелета.

Везикулы комплекса Гольджи могут смещаться в нескольких направлениях: с ингредиентами грудного молока на уровне верхнего полюса ядра они могут сливаться с боковой плазмалеммой и выгружать умеренной электронной плотности содержимое в межклеточное пространство. Другие везикулы, так же с содержимым, но являющимся гетерологичными по сравнению с ингредиентами грудного молока, соединяясь с первичными лизосомами, образуют вторичные лизосомы.

Таким образом, эндоцитоз в каемчатых энтероцитах позволяет осуществить относительно быстро избирательный транспорт питательных

веществ из просвета кишки; представляет собой избирательный концентрационный механизм, позволяющий транспортировать большое количество макромолекул без поглощения соответственного большого объема внеклеточной жидкости; различить гомологичность и гетерологичность абсорбируемого вещества.

Электромикроскопически видно, что каемчатые энтероциты на срезе содержат около 100 окаймленных везикул. Если исходить из анатомо-гистологических параметров кишки, считает И.А. Морозов [22], то один пул эндоцитозных образований, образуемых только 50% энтероцитов на ворсинках, может перенести объем около 100 мл. Расчеты показывают, что за весь активный пищеварительный период в везикулах может быть транспортирован объем пищи, покрывающий все потребности организма, хотя А.М. Уголев [146] придерживался мнения о невозможности покрытия нутритивных потребностей млекопитающих за счет эндоцитоза.

На основании эндоцитозного механизма можно объяснить транспорт во внутреннюю среду организма различных биологических активных веществ, входящих в состав грудного молока незрелорождающихся млекопитающих. Транспортируясь трансцеллюлярно, они осуществляют регуляцию генетически детерминированного развития и становления органов и систем.

При экспериментальном исследовании морфометрических различия нервных клеток головного мозга у контрольных и опытных животных. Нами было обнаружено, что у контрольных животных общая плотность и численность синаптических терминалей увеличивается, тогда как у животных на фоне иррационального питания терминалей достоверно уменьшается. Иррациональное питание закономерно и неизбежно вовлекает в адаптационный процесс постсинаптическую часть синапса. Через 3-7 суток уменьшается ее площадь, численная плотность контактов, формы и толщины постсинаптической мембраны.

В первые часы, дни, месяцы и годы факторы питания сопряженный с перевариванием в желудочно-кишечном тракте и всасыванием, нормофлорой

в кишечнике являются наиболее важным условием реализации генетически детерминированной программы роста и развития, гармоничного формирования всех без исключения функциональных систем, организма в целом.

Ранний постнатальный период жизни организма млекопитающих и новорожденных детей отличается самым интенсивным ростом. По данным литературы, нейрофизиологическое развитие головного мозга новорожденных детей определяется электроэнцефалографическими изменениями. В норме у детей от рождения до 6 месячного возраста индекс дельта волны доминируют, амплитуда волн больше 200 мкВт. От 6 мес. ближе к году доминирует тета волна, амплитуда до 100 мкВт. С 6 мес. жизни постепенно появляются волны в диапазоне альфа-волн, так же ближе к 12 мес. частота альфа-волн увеличивается. Аналогичные результаты получены нами при естественном вскармливании. Так при рождении доминирует волна в диапазоне 2-3 Гц, с амплитудой до 200 мкВт. От 6 мес. до 12 мес. доминирует волны в диапазоне 5-7Гц, амплитуда волн в динамике постепенно снижается. Такие темпы нейрофизиологического развития головного мозга возможны при усвоении относительно больших питательных веществ.

Из многочисленных литературных данных известно, что для новорожденного ребенка необходимо достаточного количество питательных веществ чем в несколько раз больше потребностей взрослого человека [57,82,149]. На основании этих данных, а также учитывая высокое их содержание в грудном молоке, следует утверждать о высокой значимости естественного вскармливания для новорожденных. Именно благодаря ему электроэнцефалографические показатели у исследуемых детей, от срока к сроку эти данные соответствует норме.

Наблюдение за развитием нейрофизиологических показателей у искусственно вскармливаемых детей выявляет его крайне медленного развития.

Хроническое расстройство питания и трофики тканей, нарушающее нейрофизиологическое развитие новорожденных детей, так же приводит к нарушению сна, в последствии этого нарушается психосоматический статус у них [1].

В эксперименте причиной хронического расстройства питания и развития нарушения психосоматического статуса следует считать замену грудного молока на искусственное питание и дисбактериоз кишечника.

Организм млекопитающего и его микрофлора представляет собой единую экологическую систему, находящуюся в состоянии динамического равновесия. При изменении любого параметра, обеспечивающего это равновесие, наблюдаются взаимосвязанные изменения: изменения микрофлоры влечет нарушение функционирования защитных сил организма, состояния здоровья макроорганизма в целом. Качественные и количественные сдвиги в микрофлоре кишечника обуславливают структурно-функциональные изменения в деятельности органов иммунной системы, снижает защитные возможности организма [164].

Таким образом, искусственное вскармливание, осуществленное в период раннего постнатального периода жизни как животных, так и новорожденных детей оказывает существенное влияние на структурно-функциональные параметры органа. После перехода на окончательное питание нормализации архитектоники органа не наблюдается.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянова Н.И., Гаслова А.А., Иванова Н.В. Вскармливание детей раннего возраста. // Пермь, 2011; – 301 с.
2. Антропов Ю.Ф. Невротическая депрессия у детей и подростков. // - М.: Медпрактика, 2000.-152 с.
3. Антропов Ю.Ф., Шевченко Ю.С. Психосоматические расстройства у детей и патологические привычные действия у детей и подростков // - М., 2000. - 320 с.
4. Безруких М.М., Мачинская Р.И., Фарбер Д.А. Структурно-функциональная организация развивающегося мозга и формирование познавательной деятельности в онтогенезе ребенка // Физиология человека. – 2009. – Т. 35, № 6. – С. 10–24.
5. Веденева Л.С., Сороко С.И., Шеповальникова А.Н. Особенности статистической структуры взаимодействия основных компонентов ЭЭГ у детей школьного возраста // Физиология человека. – 1998. – Т. 24, № 1. – С. 5–12.
6. Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне. – М., Эйдос Медиа, 2002.
7. Возрастная динамика ритмов электрической активности мозга. Уровень тревожности и ЭЭГ-индексы - Экспериментальная психология - 2012. – Том. 5, – № 3.
8. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. СПб, 2009; – 1008 с.
9. Вязовский В. В., Ольцезе У., Лазими Ю. М., Фарагуна У., Эссер С. К., Уильямс, Дж. Кортикальное возбуждение и гомеостаз сна. // Нейрон 2009. – №63. – С. 865–878.

10. Джонс С., Пфистер-Генсков М., Бенка Р. М., и Сирелли К. Молекулярные корреляты сна и бодрствования в мозге белого воробья. // Дж. Нейрохим. – 2008. – №105. – С.46–62.
11. Дубровинская Н.В., Мачинская Р.И., Кулаковский Ю.В. Динамический характер и возрастная обусловленность функциональной организации мозга при внимании // Журн. высш. нервн. деят. – 1997. – Т. 47, вып. 2. – С. 196–208.
12. Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колоректопроктологии. — 2017. — Т. 27. — № 5. — С. 11–19.
13. Исаев Д.Н. Психосоматические расстройства у детей: руководство для врачей. - СПб.: Питер, 2000.-512 с.
14. Кельмансон И.А. Сон и дыхание детей раннего возраста. СПб.: Элби-СПб, 2006.
15. Кидокоро Х., Кубота Т., Хаяси Н., Хаякава М., Такемото К., Като У и др. Отсутствие цикличности на ЭЭГ в течение первых 24 часов связано с повреждением головного мозга у недоношенных детей. // Нейропедиатрия. 2010;41(6):241–5.
16. Ковалев В.В. Психиатрия детского возраста: руководство для врачей.- М.: Медицина, 1995.- 560с.
17. Ковальзон В.М. О функциях сна // Ж. Эвол. Биохим. Физиол. 1993. – Т. 29. №5-6. – С. 655-660.
18. Кожушко Н.Ю. Возрастные особенности формирования биоэлектрической активности мозга у детей с отдаленными последствиями перинатального поражения ЦНС. Сообщение I. Спонтанная активность // Физиология человека. – 2005. – Т. 31, № 1. – С. 5–14.
19. Королева Н.В., Небера С.А., Гутник И.Н. Ведущие показатели зрелости биоэлектрической активности головного мозга у детей в возрасте от 1 до 7 лет // Физиология человека. – 2002. – Т. 28, № 6. – С. 57–63.

20. Кулаков С. А. Практикум по психотерапии психосоматических расстройств. // СПб: Речь, 2007. 294 с.
21. Кулаковский Ю.В., Дубровинская Н.В. Возрастные особенности мозговой организации вербальной деятельности: электрофизиологический анализ // Физиология человека. – 1997. – Т. 23, № 3. – С. 122–124.
22. Логинов В.В., Дорохов В.Б., Ковальзон В.М. Парадоксальный сон и восстановительные функции мозговой ткани // Нейронауки. 2007. – № 2. – С.29-33.
23. Мазанкова Л.Н., Рыбальченко О.В., Корниенко Е.А., Перловская С.Г. Пробиотики в педиатрии: за и против с позиции доказательной медицины. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – №1. – С.16-24
24. Мачинская Р.И., Соколова Л.С., Крупская Е.В. Формирование функциональной организации коры больших полушарий в покое у детей младшего школьного возраста с различной степенью зрелости регуляторных систем мозга. Сообщение II. Анализ когерентности α -ритма ЭЭГ // Физиология человека. – 2007. – Т. 33, № 2. – С. 5–15.
25. Нетребенко О.К. Питание грудного ребенка и кишечная микрофлора // Педиатрия. — 2005. — Т. 3. — С. 57–61.
26. Никитенко В.И., Сапрыкин В.Б., Матвеева О.И. и др. Новые данные о механизме формирования и регулирующей роли нормальной микрофлоры кишечника у детей // Гастроэнтерология. — 2004. — Т. 2–3. Материалы 6го Международного СлавяноБалтийского научного форума «СанктПетербург — Гастро2004». — 101 с.
27. Новикова Л.А. Возрастные особенности электрической активности мозга детей и подростков // Журн. высш. нерв. деят. – 1961. – Т.11, вып. 1. – С. 60–70.
28. Оганесян Г.А., Аристакесян Е.А., Романова И.В., Ватаев С.И., Кузик В.В., Камбарова Д.К. Вопросы эволюции цикла бодрствование-сон. часть 1: Нейрофизиологические аспекты // Междисциплинарный научный и прикладной журнал «Биосфера», 2011, – т.3, – №4. – С.514-531.

29. Олескин А.В., Шендеров Б.А., Роговский В.С. Социальность микроорганизмов и взаимоотношения в системе микробиота-хозяин: роль нейромедиаторов. — Москва: Изд-во МГУ, 2020. — 286 с.
30. Петренко Н.Е. Механизмы опознания глобальной и локальной информации детьми младшего школьного возраста // Новые исследования. — 2009. — № 1 (18). — С. 14–26.
31. Полуэктов М.Г. Нарушения сна в детском возрасте // Сомнология и медицина сна: Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. М.: Медфорум, 2016. — С. 449–473.
32. Поляков В.М., Колесникова Л.И. Функциональная асимметрия мозга в онтогенезе (обзор литературы отечественных и зарубежных авторов) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2006. — № 5 (51). — С. 322–331.
33. Равич-Щербо И.В., Марютина Т.М., Григоренко Е.Л. Психогенетика /— М. : Аспект Пресс. — 2000. — 447 с.
34. Рожков В.П., Сороко С.И. Формирование взаимодействия между волновыми компонентами основных ритмов ЭЭГ у детей первых пяти лет жизни // Физиология человека. — 2000. — Т. 26, № 6. — С. 5–19.
35. Сидорова И.С., Воробьев А.А., Боровкова Е.И. Микробиоце ноз половых путей женщин репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. — 2005. — № 2. — С. 7–9.
36. Соколова Л.С., Мачинская Р.И. Формирование функциональной организации коры больших полушарий в покое у детей младшего школьного возраста с различной степенью зрелости регуляторных систем мозга. Сообщение I. Анализ спектральных характеристик ЭЭГ в покое // Физиология человека. — 2006. — Т. 32, № 5. — С. 5–14.
37. Строганова Т.А., Дегтярева М.Г., Володин Н.Н. Электроэнцефалография в неонатологии: Руководство для врачей. М. 2005; 279 с.
38. Уголев А.И. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций: элементы современного функционализма. // Л.: Наука; 1985. — 544 с.

39. Фарбер Д.А., Алферова В.В. Электроэнцефалограмма детей и подростков. // – М. : Педагогика, 1972. – 216 с.
40. Фарбер Д.А., Вильдавский В.Ю. Гетерогенность и возрастная динамика α -ритма электроэнцефалограммы // Физиология человека. – 1996. – Т. 22, № 5. – С. 5–12.
41. Фарбер Д.А., Дубровинская Н.В. Функциональная организация развивающегося мозга: возрастные особенности и некоторые закономерности // Физиология человека. – 1991. – Т. 17, № 5. – С. 17–27.
42. Фарбер Д.А., Петренко Н.Е. Особенности опознавания фрагментарных изображений в 7–8 летнем возрасте. Анализ связанных с событием потенциалов // Физиология человека. – 2009. – Т. 35, № 3. – С. 5–12.
43. Фарбер Д.А., Семенова Л.К., Алферова В.В., и др. Структурно-функциональная организация развивающегося мозга // Л. : Наука, 1990. – 198 с.
44. Фатеева Е.М., Гмошинская М.В., Конь И.Я. Естественное вскармливание и кишечные инфекции: концепция протекторных эффектов женского молока. IX Симпозиум «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». СПб 2002. — С. 242–244.
45. Хавкин А.И., Комарова О.Н. Роль пребиотиков в рационе ребенка. // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – том 13. – № 1. – С.96-101.
46. Цехмистренко Т.А., Васильева В.А. Структурные преобразования ассоциативной коры как морфологическая основа развития когнитивных функций человека от рождения до 20 лет // Физиология человека. – 2001. – Т. 27, № 5. – С.41–48.
47. Цехмистренко Т.А., Черных Н.А., Шеховцев И.К. Структурные преобразования cito- и фиброархитектоники фронтальной коры мозга человека от рождения до 20 лет // Физиология человека. – 2010. – Т. 36, № 1. – С. 32–40.

48. Чжан Д., Дин Х., Лю Л., Хоу Х, Сунь Г., Ли Л. и др. Прогностическая ценность амплитудно-интегрированной ЭЭГ у доношенных новорожденных с судорогами. // PLoS One. 2013;8 (11): e78960.
49. Шевяков М.А. Коррекция дисбиоза кишечника: современные подходы // Лечащий врач. — 2007. — № 6.
50. Шендеров Б.А., Синица А.В., Захарченко М.М. Метабиотики: вчера, сегодня, завтра. — Санкт-Петербург: Крафт, 2017. — 79 с.
51. Шульговский В. В. Физиология высшей нервной деятельности с основами нейро-биологии // М.: ИЦ Академия, 2003. – С. 242–265.
52. Acebo C., Sadeh A., Seifer R. et al. Sleep/wake patterns derived from activity monitoring and maternal report for healthy 1- to 5-year-old children // Sleep. 2005. – Vol. 28. – № 12. – P. 1568–1577.
53. Balmer S.E., Hanvey L.S., Wharton B.A. Diet and fecal flora in the newborn: nucleotides // Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed. — 1994. — V. 70, № 2. — P. 37–40.
54. Bercik P., Park A.J., Sinclair D., et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. // Neurogastroenterol Motil. 2011;23:132–139.
55. Bravo J.A., Julio-Pieper M., Forsythe P., Kunze W., Dinan T.G., Bienenstock J., Cryan J.F. Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system. // Curr Opin Pharmacol 2012; 12:667-72.
56. Bravo J.A., Forsythe P., Chew V., et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA expression in a mouse via the vagus nerve. // Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108:16050–16055.
57. Carlson J.L., Erickson J.M., Lloyd B.B., Slavin J.L. Health effects and sources of prebiotic dietary fiber. Curr Dev Nutr. 2018;2(3):nzy005.
58. Chen C., Bazan N.G. Lipid signaling: Sleep, synaptic plasticity, and neuroprotection // Prostaglandins & other Lipid mediators. 2005. – Vol. 77. – P. 65-76.

59. Collins J.K., Thornton G., Sullivan G.O. Selection of probiotic strains for human application. // *Int Dairy J.* 1998;8(5–6):487–490.
60. Coppa G.V., Bruni S., Morelli L. et al. The first prebiotics in humans: human milk oligosaccharides // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2004. – V. 38, № 6. – P. 80–83.
61. Curzi Dascalova L., Giganti F., Salzarulo P. Neurophysiological basis and behavior of early sleep development // *Sleep in children: developmental changes in sleep patterns* / ed. by C.L. Marcus. New York: Informa Healthcare, 2008. – P. 1–38.
62. De Groote 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. — V. 24. — P. 278–280.
63. Desbonnet L., Clarke G., Shanahan F., et al. Microbiota is essential for social development in the mouse. // *Mol Psychiatry.* 2014;19:146–148.
64. Desbonnet L., Clarke G., Traplin A., et al. Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: Implications for brain and behavior. // *Brain Behav Immun.* 2015;48:165–173.
65. Desbonnet L., Garrett L., Clarke G., et al. Effect of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. // *Neuroscience.* 2010;170:1179–1188.
66. Dinan T.G., Stilling R.M., Stanton C., Cryan J.F. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. // *J Psychiatr Res.* 2015;63:1–9.
67. D'Souza A. L., Rajkumar C., Cooke J. et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis // *BMJ.* — 2002; 324 (7350): 1361.
68. Duary R.K., Rajput Y.S., Batish V.K., Grover S. Assessing the adhesion of putative indigenous probiotic lactobacilli to human colonic epithelial cells. // *Indian J Med Res* 2011; 134: 5: 664–671
69. FAO/WHO. Report on Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina; 2001. 34 p.

70. FAO/WHO. Working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2002; <http://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2.pdf>
71. Foster J.A., McVey Neufeld K.A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. // *Trends Neurosci* 2013; 36:305-12.
72. Foulkes D. Children's dreaming and the development of consciousness. Cambridge, MA; London: Harvard University Press, 2009.
73. Gasser T., Jennen-Steinmetz C., Sroka L. [et al.] Development of the EEG of school-age children and adolescents. II. Topography // *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1988 Feb;69(2):100-9.
74. Gibson G.R., Hutkins R.W., Sanders M.E., et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):491–502.
75. Gibson G.R., Probert H.M., Loo J.V., et al. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. // *Nutr Res Rev*. 2004;17(2):259–275.
76. Gil A., Corral E., Martinez et al. Effects of dietary nucleotides on the microbial pattern of faeces of at term newborn infants // *J. Clin. Nutr. Gastroenterol.* — 1986. — P. 1–34.
77. Gillette M., Abbott S. Fundamentals of the circadian system. In: *Basics of Sleep Guide*. Opp M, ed. Westchester, IL: Sleep Research Society; 2005. pp. 131–138.
78. Goodacre R. Metabolomics of a superorganism. // *J Nutr*. 2007; 137 (Suppl. 1): 259S–266S
79. Gorbach S.L. Probiotics and gastrointestinal health. // *Am J Gastroenterol*. 2000;95(1 Suppl):2–4.
80. Gorbach S.L. Probiotics in the third millennium. // *Dig Liver Dis*. 2002;34 Suppl 21:S2–7.

81. Havkin A. I. Functional diseases of digestive system among children of early infancy and its dietary treatment. Included in book National programme of optimization of nutrition of infants in Russian Federation. // Moscow, Sojuz pediatrov Rossii, 2010. pp. 39–42.
82. Havkin A. I. Gastrointestinal Microflora. // Moscow, FSP, 2006. 424 p.
83. He Y., Jones C.R., Fujiki N. et al. The transcriptional repressor DEC2 regulates sleep length in mammals // *Science*. 2009. – Vol. 325. – № 5942. – P. 866–870.
84. Hellstom-Westas L., S de Vries L., Rosen I. Atlas of Amplitude integrated EEGs in the newborn. // Second Edition. Informa UK Ltd., 2008. – P.187.
85. Hojsak I., Abdovic S., Szajewska H. et al. Lactobacillus GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections // *Pediatrics*. — 2010; 125 (5): e1171–7.
86. Hooper L.V., Littman D.R., Macpherson A.J. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012; 336:1268-73.
87. Iglowstein I., Jenni O.G., Molinari L., Largo R.H. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends // *Pediatrics*. 2003. – Vol. 111. – № 2. – P. 302–307.
88. Isolauri E. Dietary modification of atopic disease: Use of probiotics in the prevention of atopic dermatitis // *Curr. Allergy. Asthma. Rep.* — 2004; 4 (4): 270–5.
89. Jenni O.G., Borbély A.A., Achermann P. Development of the nocturnal sleep electroencephalogram in human infants // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004. – Vol. 286. – № 3. – P. R528–R538.
90. Johnstone S.J., Barry R.J., Anderson J. W. [et al.] Age-related changes in child and adolescent event-related potential component morphology, amplitude and latency to standard and target stimuli in an auditory oddball task // *Int J Psychophysiol.* – 1996. – V. 24, № 3. – P. 223–238.
91. Kalliomaki M., Isolauri E. Role of intestinal flora in the development of allergy // *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* — 2003; 3 (1): 15–20.

92. Kau A.L., Ahem P.P., Griffin N.W., Goodman A.L., Gordon J.I. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. // *Nature* 2011; 474:327-36.
93. Kerry R.G., Pradhan P., Samal D., et al. Probiotics: the ultimate nutritional supplement. In: J.K. Patra, G. Das, H.-S. Shin (ed.). *Microbial Biotechnology. V. 2. Application in Food and Pharmacology*. Singapore: Springer Nature Singapore Pte. Ltd.; 2018. Pp. 141–152.
94. Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J., Prifti E., Hildebrand F., Falony G. et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. // *Nature* 2013; 500:541-6.
95. Liang S., Wu X., Jin F. Gut-brain physiology: rethinking psychology from the microbiota-gut-brain axis. // *Front IntegrNeurosci*. 2018;12(33):1–24.
96. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiomegut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. // *Plos Pathogen*. 2013;9(11):1003726.
97. Lyte M., Cryan J.F. (eds.) *Microbial endocrinology and the microbiotagut-brain axis. Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease. Advances in Experimental Medicine and Biology*. New York: Springer; 2014. – Pp. 3–24.
98. Majamaa H., Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 1997; 99 (2): 179–85.
99. Marks G., Shaffery J., Oksenberg A., Speciale S., Roffwarg H. A functional role for REM sleep in brain maturation. // *Behav. Brain Res*. 1995; 69 (1–2): 1–11.
100. Martin R., Langa S., Reviriego C., Jiminez E. et al., Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut // *J. Pediatr.* — 2003. — V. 143. — P. 754–758.
101. Martin R., Olivares M., Marin M.L. et al. Probiotic potential of 3 *Lactobacilli* strains isolated from breast milk // *J. Hum. Lact.* — 2005. — V. 21. — P .8–17.
102. Methe B. A., Nelson K. E., Pop M., Creasy H. H., et. all. A framework for human microbiome research. // *Nature*. 2012; 486: 215–221.

103. Mignot E., Huguenard J. R. Успокоив нашу кору, засыпая. // *Нейрон* 2009. – №63. – С.719–721.
104. Mindell J.A., Kuhn B., Lewin D.S. et al. Behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children // *Sleep*. 2006. – Vol. 29. – № 10. – P. 1263–1276.
105. Morrissey M., Duntley S., Anch A., Nonneman R. Active sleep and its role in the prevention of apoptosis in the developing brain. // *Med. Hypotheses*. 2004; 62 (6): 876–879.
106. Mussatto S.I., Mancilha I.M. Non-digestible oligosaccharides: A review. *Carbohydr Polym*. 2007;68(3):587–597.
107. Newburg David S. Human milk glycoconjugates that inhibit pathogens // *Curent Med Chem*. — 1999. — V. 6. — P. 117–127.
108. Newburg David S. Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization // *J. Ped Gastroenterol Nutr*. — 2000. — V. 30, № 2. — P. 8–17.
109. Oswald I. Human brain protein, drugs and dreams // *Nature*. 1969. Vol. 223. – P. 893-897.
110. Ouwehand A., Isolauri E., Salminen S. The role of intestinal microflora for development of the immune system in early childhood. // *Eur J Nutr* 2002; 41: 1: 132–137
111. Ouwehand A.C., Salminen S., Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects. // *Antonie van Leeuwenhoek*. 2002;82(1–4): 279–289.
112. Parashar A, Udayabanu M. Gut microbiota regulates key modulators of social behavior. // *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016. – №26. – P.78–91.
113. Parker K.P., Dunbar S.B. Cardiac nursing. In: *Sleep*. Woods SL, Froelicher ESS, Motzer SU, Bridges E, eds.5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. pp. 197–219.
114. Peirano P., Fagioli I., Bes F., Salzarulo P. The role of slow wave sleep on the duration of quietsleep in infants. // *J Sleep Res* 1993; 2(3): 130–133.
115. Porkka-Heiskanen, T., Alanko, L., Kalinchuk, A., Stenberg, D. Adenosine and sleep // *Sleep Med. Rev*. 2002. – Vol. 6, – N 4. – P. 331-332.

116. Rama A.N., Cho S.C., Kushida C.A. NREM–REM sleep. *Clinical neurophysiology of sleep disorders Handbook of clinical neurophysiology.* // Edinburgh, New York: Elsevier, 2005; 21–29.
117. Reid G. Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics. *FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria.* — Cordoba, Argentina, 2001. — C. 1–34.
118. Reid G., Jass J., Sebulski M. T. et al. Potential uses of probiotics in clinical practice // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2003; 16 (4): 658–72.
119. Research suggests potential role for probiotics in treating allergy // *Infect. Dis. Childr.* — 2003; 3: 72.
120. Roberfroid M. B. Concepts in functional foods: the case of inulin and oligofructose. // *J Nutr.* 2007; 137: 2709–2716.
121. Rohrscheib C.E., Brownlie J.C. Microorganisms that manipulate complex animal behaviours by affecting the host’s nervous system. // *Springer Sci Rev.* 2013;1:133–140.
122. Saavedra J. M., Abi-Hanna A., Moore N. et al. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004; 79 (2): 261–7.
123. Salminen S., Bouly C., Boutron–Ruault M. C., et. all. Functional food science and gastro-intestinal physiology and function. // *Brit. J. Nutr.* 1998; 80 (Suppl. 1):147–171.
124. Sampson T.R., Mazmanian S.K. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. // *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):565–576.
125. Sankupellay M., Wilson S., Heussler H. et al. Characteristics of sleep EEG power spectra in healthy infants in the first two years of life // *Clin. Neurophysiol.* 2011. – Vol. 122. – № 2. – P. 236–243.
126. Saper C.B., Scammell T.E., Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. // *Nature.* 2005c;437(7063):1257–1263.

127. Scher A., Epstein R., Tirosh E. Stability and changes in sleep regulation: a longitudinal study from 3 months to 3 years // *Int. J. Behav. Dev.* 2004. – Vol. 28. – № 3. – P. 268–274.
128. 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; 5 (2): 189–203.
129. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. // *Nature* 2006; 444:1027-31.
130. Walker W.A. Role of nutrients and bacterial colonization in development of intestinal host defense // *J. Pediatr. Gastroenterol. – Nutr.* 2000. – V. 30, № 2. – P. 2–7.
131. We-Hsien L., Hsiao-Li C., Yen-Te H., et al. Alteration of behavior and monoamine levels attributable to *Lactobacillus plantarum* PS 128 in germ-free mice. // *Behaviour Brain Res.* 2016;298(1):202–209.
132. World Gastroenterology Organization practice guideline: Probiotics and prebiotics // *Arab. J. Gastroenterology.* — 2009; 10 (1): 33–42.
133. Yan F., Polk D.B. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. // *J Biol Chem* 2002; 277: 50959–50965.
134. Petersson J., Schreiber O., Hansson G.C., Gendler S.J., Velcich A., Lundberg J.O., Roos S., Holm L., Phillipson M. Importance and regulation of the colonic mucus barrier in a mouse model of colitis. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **2011**, 300, G327.
135. Prince A.L., Antony K.M., Ma J., Aagaard K.M. The microbiome and development: a mother's perspective. *Semin Reprod Med* 2014; 32: 14–22.
136. Puff R., D'Orlando O., Heninger A.K. [et al.] Compromised immune response in infants at risk for type 1 diabetes born by Caesarean Section // *Clin Immunol.* -2015. - Vol. 60, № 2. - P. 282-285.
137. Quigley E.M.M. Leaky gut-concept or clinical entity? // *Curr. Opin. Gastroenterol.* **2016**, 32, 74–79.

138. Resta-Lenert S., Barrett K.E. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC). *Gut* **2003**, 52, 988–997.
139. Romero R., Hassan S.S., Gajer P., Tarca A.L. et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. // *Microbiome* 2014; 2 (1): 4. DOI: 10.1186/2049-2618-2-4.
140. Rutayisire E., Huang K., Liu Y., Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterology* 2016; 16: 86.
141. Schroeder B.O. Fight them or feed them: How the intestinal mucus layer manages the gut microbiota. // *Gastroenterol. Rep.* **2019**, 7, 3–12.
142. Sherman M. P. New concepts of microbial translocation in the neonatal intestine: mechanisms and prevention // *Clin Perinatol.* - 2010. - Vol. 37, № 3. - P. 565-579.
143. Sudo N., Sawamura S., Tanaka K., et al. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. // *J. Immunol.* 1997; Aug 15;159(4):1739-45.
144. Vaishampayan P.A., Kuehl J.V., Froula J.L., Morgan J.L., Ochman M.H., Francino P. Comparative Metagenomics and Population Dynamics of the Gut Microbiota in Mother and Infant. *Genome Biol. Evol* 2010; 2: 53–66.
145. Vaishnava S., Yamamoto M., Severson K.M., Ruhn K.A., Yu X., Koren O. The anti- bacterial lectin RegIII γ promotes the spatial segregation of microbiota and host in the intestine. / *Science* **2011**, 334, 255.
146. Walker W.A. Role of nutrients and bacterial colonization in development of intestinal host defense // *J. Pediatr. Gastroenterol. — Nutr.* 2000. — V. 30, № 2. — P. 2–7
147. Westerbeek E.A., van den Berg A., Lafeber H.N., Knol J., et al. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. // *Clin Nutr.* 2006; Jun;25(3):361-8.

148. Wisker E. Zentralbl // Gynakol. — 2003. — V. 125, № 12. — P. 475–479.
149. Wrzosek L., Miquel S., Noordine M.-L., Bouet S., Chevalier-Curt M.J., Robert V., Philippe C., Bridonneau C., Cherbuy C., Robbe-Masselot C., et al. Bacteroides thetaiotaomicron and Faecalibacterium prausnitzii influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. // BMC Biol. **2013**, 11, 61.
150. Yan A.W., Fouts D.E., Brandl J., Starkel P., et al. Enteric Dysbiosis Associated with a Mouse Model of Alcoholic Liver Disease. // Hepatology **2011**, 53, 96.
151. Yang I., Corwin J., Brennan A. [et al.] The Infant Microbiome : Implications for Infant Health and Neurocognitive Development // Nursing Research. - 2016. -Vol. 65, № 1. - P. 76-88.
152. Yang Y., Millán J.L., Mecsas J., Guillemin K. Intestinal Alkaline Phosphatase Deficiency Leads to Lipopolysaccharide Desensitization and Faster Weight Gain. // Infect. Immun. **2015**, 83, 247.
153. Zivkovic A.M., German J.B., Lebrilla C.B., Mills D.A. Human milk glycobioime and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108 (1): 4653– 4661.
154. Килдиярова Р.Р. Оценка физического развития детей с помощью перцентильных диаграмм. Вопросы современной педиатрии. //2017; 16 (5): 431-437.
155. А.Б. Моисеев, И.Г. Михеева, Т.Г. Верещагина, О.А. Горячева В.Г. Китайчик. Влияние комбинации пробиотических культур и пребиотических волокон на формирование микрофлоры ребенка, находящегося на искусственном вскармливании. //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011; 3:100-104.
156. Захарова И.Н., Суркова Е.Н., Дмитриева Ю.А., Бегиашвили Л.В. Формирование микробиоценоза кишечника у детей, находящихся на естественном и искусственном вскармливании//Вопросы современной педиатрии. 2010; 9(2): с.103-108.

157. Современные технологии в педиатрии и детской хирургии, российский конгресс. // Второй Российский конгресс Современные технологии в педиатрии и детской хирургии. 2003; 539 с.
158. Булатова Е.М., Богданова Н.М. Становление кишечной микрофлоры в постнатальном периоде и ее значение в формировании адаптивного иммунного ответа и иммунологической толерантности // Вопросы современной педиатрии. 2007; 6 (3): с. 53-61.
159. Лундина Г.В., Репецкая М.Н., Торопова Е.А., Головина В.В. Современные аспекты питания детей раннего возраста. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 8 (156): с. 41-44.
160. Российский иммунологический журнал = Russian journal of immunology // Российское научное общество иммунологов. 2016; 10 (19), № 4: с. 378-516.
161. Николаева И. В., Царегородцев А. Д., Шайхиева Г. С. Формирование кишечной микробиоты и факторы, влияющие на этот процесс. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018; 63(3): с. 13-18.
162. Самойлова Ю.Г., Олейник О.А., Саган Е.В., Денисов Н.С., Ворожцова И.Н., Кудлай Д.А., Канская Н.В. Микробиота и метаболическое программирование ожирения у детей. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (1): с. 209-216.
163. Петеркова В.А., Таранушенко Т.Е., Киселева Н.Г., Теппер Е.А., Терентьева О.А. Оценка показателей физического развития в детском возрасте. // Медицинский совет. 2016; 7: с.28-35
164. А. Т. Советхан, А. Б. Нургазиева, И. С. Берлибаева. Оценка показателей физического развития у детей первых пяти лет жизни. // Молодой ученый. 2019; 1 (239): с. 59-61. URL: <https://moluch.ru/archive/239/55204/>
165. Оводкова О.Н., Ипполитова Л.И., Чистотинова Т.Г., Початков В.А. Опыт прогнозирования основных антропометрических показателей у детей при рождении. // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012; 8 (2): с. 288-292.

166. Кильдиярова Р.Р. Оценка физического развития детей с помощью перцентильных диаграмм.// Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (5): с. 431-437.
167. Самойлова Ю.Г., Олейник О.А., Саган Е.В., Денисов Н.С., Ворожцова И.Н., Кудлай Д.А., Канская Н.В. Микробиота и метаболическое программирование ожирения у детей.// Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (1): с. 209-216.
168. Трофименко Е.В. К вопросу о применении пребиотиков и пробиотиков у детей раннего возраста.// Вопросы детской диетологии. 2009; 7 (5): с. 34-40.
169. Трофименко Е.В. Влияние пребиотиков и пробиотиков на здоровье детей первого года жизни.// Медицинский совет. 2010; № 11-12: с. 77-82.
170. Шайхиева Г. С. Клинико-бактериологические аспекты колонизации желудочно-кишечного тракта у детей, рожденных путем кесарева сечения.// 2019; Казанью: 131 с.
171. Paweł Serek and Monika Oleksy-Wawrzyniak The Effect of Bacterial Infections, Probiotics and Zonulin on Intestinal Barrier Integrity Int. J. Mol. Sci. 2021, 222, 1359)(Kovaleva A.L., Poluektova E.A., Shifrin O.S. Intestinal Barrier, Permeability and Nonspecific Inflammation in Functional Gastrointestinal Disorders. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2020; 30(4):52–59.
172. Фарбер А.В. Пробиотики в практике гастроэнтеролога.// *Доказательная гастроэнтерология*. 2014;3(1):27-37.
173. Рахматова М. Х. Формирование иммунной системы слизистой оболочки тонкой кишки и адаптивных реакций в постнатальном онтогенезе .// **2019; 170 с.**
174. Нугманова У.Т. Структурные основы адаптации желудка и тонкой кишки при белковом питании.//2018; 120 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|-----------|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 5 |
| ВВЕДЕНИЕ..... | 7 |
| | |
| ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... | 11 |
| 1.1. Нутрициология на современном этапе..... | 11 |
| 1.2. Особенности психосоматического статуса в виде ритмов сна-бодрствования у ребёнка в раннем постнатальном онтогенезе с проявлениями на ЭЭГ..... | 17 |
| 1.3. Возрастные особенности ЭЭГ сна и бодрствования у детей раннего возраста..... | 22 |
| 1.4. Роль микробиоциноза кишечника на психосоматический статус детей раннего возраста..... | 35 |
| 1.5. Роль пребиотиков в рационе ребёнка раннего постнатального периода..... | 39 |
| 1.6. Основные функции и механизм действия эффективности пробиотиков в профилактике и лечении различных заболеваний.... | 43 |
| ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 59 |
| 2.1. Материалы исследования..... | 59 |
| 2.2. Методы исследования..... | 60 |
| ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ..... | 63 |
| 3.1. Структурные особенности слизистой оболочки тонкой кишки крыс при естественном вскармливании..... | 63 |
| 3.2. Структурные особенности слизистой оболочки тонкой кишки крысы при искусственном вскармливании..... | 83 |
| 3.3. Структурные особенности слизистой оболочки тонкой кишки крыс при рациональном питании..... | 92 |

| | |
|--|------------|
| 3.4. Структурные особенности пейеровой бляшки крыс с нормальной кишечной микрофлорой при различных видах вскармливания..... | 99 |
| 3.5. Морфологические, морфометрические, ультраструктурные особенности развития иммунной системы, взаимоотношения и интеграцию клеток эпителия и клеток иммунной системы тонкой кишки крыс, ассоциированных лактобациллами..... | 108 |
| 3.6. Динамика микробиоценоза в тонкой кишке при различных видах вскармливания в раннем постнатальном периоде жизни..... | 112 |
| 3.7. Структурные особенности нервных клеток головного мозга крыс при различных видах вскармливания в раннем постнатальном периоде жизни..... | 119 |
| ГЛАВА IV. НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РАЗВИТИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ И ИСКУССТВЕННОМ ВСКАРМЛИВАНИИ. | 121 |
| 4.1. Электроэнцефалографические показатели у детей первого года жизни при естественном и искусственном вскармливании..... | 121 |
| 4.2. Электроэнцефалографические показатели сна у детей первого года жизни при естественном и искусственном вскармливании..... | 130 |
| 4.3. Определение характеристик сна у детей грудного и раннего возраста при естественном и искусственном вскармливании..... | 132 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ..... | 145 |