



УДК 579.262

## Нарушения симбиотических взаимоотношений макроорганизм – микробиота и методы их коррекции (обзор)

Г. В. Юринова<sup>1</sup>, С. М. Попкова<sup>2</sup>, С. И. Лещук<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Иркутский государственный университет, Иркутск

<sup>2</sup>Институт эпидемиологии и микробиологии НЦ МЭ ВШНЦ СО РАМН, Иркутск

E-mail: [yurinova@yandex.ru](mailto:yurinova@yandex.ru)

**Аннотация.** Дано определение эубиоза и факторов, влияющих на состояние нормальной микрофлоры. Представлены классификации нарушений нормального микробиоценоза кишечника и методы их коррекции. Показано, что степень тяжести дисбактериоза можно оценить с помощью диагностических тест-систем на основе антигенов клеточных стенок бифидобактерий и синтетических полимеров.

**Ключевые слова:** дисбактериоз, кишечная микрофлора, бифидобактерии, диагностические тест-системы, пробиотики.

Общность макроорганизма и населяющих его микроорганизмов рассматривается как экологическая система, постоянство которой зависит от двух равноправных ее сочленов. Динамическое равновесие такой системы принято обозначать как эубиотическое состояние – эубиоз системы – и связывать с состоянием здоровья макроорганизма. Несмотря на некоторую вариабельность, количественный и качественный состав микробных популяций толстой кишки здорового человека, зависящий от возраста, пола, географических условий и характера питания, относительно постоянен (стабилен).

На состояние нормальной микрофлоры кишечника влияет множество неблагоприятных факторов эндогенной (инфекционные и соматические болезни, наличие врожденных и приобретенных иммунодефицитов) и экзогенной (алиментарные, лекарственные, послеоперационные, постинфекционные, стрессорные, пострадиационные и экологические) природы.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что проблема нарушений микробной экологии кишечника является весьма актуальной в условиях промышленно развитых городов. В условиях высокой техногенной нагрузки в человеческой популяции происходит формирование различных вариантов норм микробиоценоза, представляющих собой приспособительно-адаптационную реакцию на воздействие неблагоприятных факторов внешней среды [18]. По данным наблюдений с 1996 г., семь городов Иркутской области (Ангарск, Братск,

Зима, Иркутск, Усолье-Сибирское, Шелехов, Черемхово) внесены в список 45 городов России с наибольшим уровнем загрязнения атмосферного воздуха, что составляет 16 % общего количества городов России, внесенных в этот список [12].

При превышении некоторой пороговой величины отрицательно воздействующих на организм факторов и истощении компенсаторных механизмов микробиоценозы выходят из состояния равновесия, что вызывает микрoэкологические и иммунные нарушения. Это приводит к доминированию условно-патогенных микроорганизмов, усилению генетического обмена и возможному формированию клонов, несущих гены лекарственной устойчивости и генетические детерминанты «островов» патогенности, ассоциированные с адгезинами, цитотоксическими и энтеротоксическими свойствами бактерий [13]. Результаты отечественных исследований показали, что в России у 90 % населения выявлены микрoэкологические нарушения в кишечнике [9; 10].

Разнообразные нарушения качественного и количественного состава симбиотической микрофлоры, объединяемые термином «дисбактериоз», связаны с «проявлениями срыва адаптации, нарушением защитных и компенсаторных приспособлений организма». Иначе говоря, новые количественные и качественные соотношения только тогда станут дисбактериозом, когда нарушаются механизмы аутостабилизации, присущие всем эволюционно сложившимся системам [23].

К настоящему времени предложено несколько классификаций нарушений нормального микробиоценоза кишечника, или, иначе говоря, дисбактериоза. Термин «дисбактериоз» впервые был предложен в 1916 г. А. Nissle, который под этим явлением понимал изменения, касающиеся только кишечной палочки.

В разработанном отраслевом стандарте «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» под термином «дисбактериоз» принято понимать возникающие у человека микробиологические нарушения (ОСТ 91500.11.0004- 2003) [8].

Существуют клинические, микробиологические классификации дисбактериоза, а также классификации, в которых указывается связь нарушений микробиоценоза кишечника и клинических проявлений дисбактериоза.

Классическим примером клинической классификации является предложенная в 1967 г. академиком АМН СССР А. Ф. Билибиным классификация дисбактериозов, в которой выделяют три клинические формы [26]. По мнению А. Ф. Билибина, дисбактериоз представляет собой патологический процесс, связанный с нарушением симбиотического равновесия макроорганизм – микробиота и его физиологических функций [3].

Микробиологическая классификация дисбактериозов по степени тяжести предложена О. П. Марко и Т. Н. Корневой в 1973 г. [26]. Унифицированная микробиологическая классификация дисбактериоза толстой кишки разработана в 1991 г. И. Б. Куваевой и К. С. Ладодо, учитывающая особенности микробиоценоза кишечника и клинические проявления при его нарушениях у детей [21].

М. В. Панчишина, С. Ф. Олейник различают дисбактериозы по причинам их возникновения (возрастными, сезонными, пищевыми, профессиональными, медикаментозными, пострадиационными и смешанными) [25]. В. П. Крылов различает дисбиотические изменения в зависимости от этиологического фактора и выделяет постинфекционный, постхимиотерапевтический, пострадиационный, нозокомиальный и парафизиологический дисбактериозы [20]. В. Н. Красноголовец подразделяет дисбактериозы по видам доминирующих микроорганизмов на стафилококковый, протейный, дрожжевой, ассоциированный. По степени тяжести делит на компенсированный, субкомпенсированный и декомпенсированный. По клиническим формам – на латентный (субклинический), местный (локальный), распро-

страненный, протекающий с бактериемией, и распространенный, протекающий с генерализацией инфекции, сепсисом, септикопиемией [19].

Предложена классификация состояний кишечного биоценоза по микробному фактору при помощи индекса разнообразия Шеннона ( $H$ ), который позволяет сопоставлять значимость облигатных и транзитных видов в исследуемом сообществе ( $H_1$ ), а также выделяет вес бифидобактерий в биоценозе ( $H_2$ ). Состояние эубиоза по микробному фактору определяют, если  $H_1 < 10$ ; компенсированный дисбиоз при  $H_1 < 5$  и при  $H_1 < 1$  декомпенсированный дисбиоз [16].

Широко применяется на практике классификация дисбактериозов по степени тяжести, наиболее полно отражающая современные представления как о клинических проявлениях, так и о микробиологической характеристике состояния бактериоценоза кишечника, а также содержащая практические рекомендации по применению бактериальных биологических препаратов. По данной классификации различают 4 степени дисбактериоза [11; 14; 15; 22; 27].

Б. А. Шендеров при использовании термина «дисбактериоз» в клинических целях предлагает указывать не на преобладание или уменьшение того или иного вида или группы микроорганизмов, а на ту биохимическую реакцию или функцию, которые нарушаются в результате микробиологического дисбаланса. Например, «дисбактериоз, со снижением колонизационной резистентности», «дисбактериоз с нарушением холестерина обмена» и т. д. [29; 30].

С. Д. Митрохин предлагает микробиологическую классификацию дисбактериозов с учетом данных биохимических методов лабораторной диагностики, по которой выделяются IV степени тяжести дисбиотического процесса в толстой кишке [24].

Снижение популяционного уровня облигатной микрофлоры, в первую очередь бифидо- и лактобактерий, создает условия для тех родов и видов энтеробактерий, размножение которых в нормальных условиях подавлено конкуренцией активных симбионтов. Чаще всего в условиях дисбиоза развиваются условно-патогенные бактерии – представители родов *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* и грибов рода *Candida*, которые высокорезистентны к антибиотикам и менее требовательны к условиям размножения [5]. Дисбиотическая микрофлора характеризуется селективным размножением

клонов условно-патогенных бактерий, нередко обладающих сложными плазмидами резистентности, включающими гены, контролирующие синтез различных факторов патогенности (адгезины, цито- и энтеротоксины, антилизосимный фактор, антидефензины и др.) [4].

Степень тяжести дисбактериоза возможно оценить с помощью диагностических тест-систем, которые позволяют оценить реактивность организма к доминантным представителям кишечника человека [31] и подобрать соответствующую корректирующую терапию с учетом клинических проявлений основного заболевания, а также данных лабораторных исследований микрофлоры кишечника.

Для коррекции дисбиотических нарушений кишечной микрофлоры применяется целый комплекс лечебных мероприятий. Наряду с общетерапевтическими мероприятиями (диета, ферменты, витамины и др.) при необходимости проводится селективная деконтаминация патогенной и условно-патогенной кишечной микрофлоры (бактериофаги, кишечные антисептики, антибактериальные препараты и т. п.). Однако всевозрастающее внимание исследователей и клиницистов-практиков привлекают биологические бактериальные препараты – пробиотики, являющиеся наиболее физиологичными для коррекции микрофлоры [2; 7].

Многофакторный механизм терапевтической эффективности таких препаратов включает, наряду с корректирующим воздействием на микробиоценоз, нормализацию деятельности многих органов и систем макроорганизма, стимуляцию репаративных процессов в пораженных тканях, повышение иммунореактивности и общей неспецифической резистентности организма.

Идея корректирующего воздействия на внутреннюю среду организма человека путем целенаправленного изменения состава симбиотической микрофлоры принадлежит основоположнику отечественной микробиологии И. И. Мечникову. Внедрение в практику способа лиофильной сушки биологических субстратов позволило радикально решить проблему создания и промышленного производства первого отечественного бифидосодержащего пробиотика «Бифидумбактерина», включающего антагонистически активный штамм *Bifidobacterium bifidum*, созданный в ГУ МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского МЗ РФ. «Бифидумбактерин» используется уже более 30 лет и не потерял своей актуальности до настоящего времени [1].

Дальнейшим направлением в разработке бифидосодержащих пробиотиков стало использование отдельных штаммов других видов бифидобактерий (*B. longum*, *B. breve*, *B. adolescentis*, *B. infantis* и др.) и конструирование поливалентных препаратов, состоящих из нескольких видов бактерий рода *Bifidobacterium* или сочетающих бифидобактерии с другими представителями нормальной микрофлоры, потенцирующих действие друг друга (лактобактериями, кишечной палочкой и др.). Для лучшего клинического эффекта пробиотиков были разработаны их модификации с добавлением компонентов, усиливающих действие бифидобактерий и оказывающих комплексное терапевтическое действие («Бифидумбактерин в порошке», содержащий бифидобактерии и бифидогенный фактор лактозу, и «Бифилиз», включающий *B. bifidum* и лизоцим) [28].

Новой вехой конструирования пробиотиков стало создание сорбированных препаратов, в которых пробиотические бактерии иммобилизованы на сорбенте носителя («Бифидумбактерин форте», «Пробифор», «Бифилактрин», «Кальцидум» и др.) [6].

К лактосодержащим препаратам относятся «Лактобактерин», «Биобактон», «Гастрофарм», «Ацилакт», «Линекс», «Аципол». К колисодержащим – «Колибактерин», «Бификол», «Биофлор». Из апаатогенных представителей рода *Vacillus* готовят препараты «Бактисубтил», «Споробактерин», «Бактиспорин» и «Биоспорин», из *Aerococcus* – «А-бактерин» и на основе дрожжевых грибов *Saccharomyces* – «Энтерол». В связи с широким применением антибиотиков, целесообразно применение антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов; были получены антибиотикоустойчивые штаммы *B. longum* ДК-100, *B. longum* Д 4а 200 и *B. adolescentis* ГО 4а 200 с хромосомной природой устойчивости [17].

В некоторых случаях применение биотерапевтических препаратов может не приводить к выраженной и стабильной нормализации микрофлоры. Восстановление микрофлоры в этих случаях носит временный характер, ограниченный периодом введения бактериального препарата в желудочно-кишечный тракт пациента, из-за слабой приживляемости в кишечнике экзогенных микроорганизмов, содержащихся в биотерапевтическом препарате. В таких ситуациях для коррекции микрофлоры кишечника возможна бактериотерапия с помощью аутоштаммов бифидобактерий. При использовании такого метода коррекции донорские штаммы

бифидобактерий выделяют из кишечника здоровых близких родственников и подселяют пациенту с помощью микроклизм в прямую кишку. Аутоштаммы бифидобактерий человека можно хранить в течение продолжительного времени в лиофилизированном состоянии.

Наряду с лекарственными формами на основе представителей нормофлоры, их метаболитов, других соединений микробного, растительного или животного происхождения, интерферонов созданы продукты функционального питания, призванные поддерживать и восстанавливать здоровье через коррекцию микробной экологии организма человека.

Таким образом, создание новых комплексных подходов регуляции микрофлоры кишечника является важной и актуальной задачей микробной экологии.

#### Литература

1. Амерханова А. М. Бифидобактерии – история вопроса, основные итоги изучения, перспективы использования (в аспекте деятельности лаборатории биологии бифидобактерий ГУ «МНИИЭМ» им. Г. Н. Габричевского МЗ РФ / А. М. Амерханова // Пробиотические микроорганизмы – современное состояние вопроса и перспективы использования : материалы междунар. науч.-практ. конф. памяти Г. И. Гончаровой. – М., 2002. – С. 6–8.
2. Амерханова А. М. Принципы конструирования препаратов – синбиотиков и оценка их клинической эффективности / А. М. Амерханова [и др.] // Вест. РАМН. – № 6. – С. 38–44.
3. Билибин А. Ф. Дисбактериоз, аутоинфекция и их значение в патологии и клинике человека / А. Ф. Билибин // Клин. медицина, 1970. – № 2. – С. 7–12.
4. Бондаренко В. М. «Острова» патогенности бактерий / В. М. Бондаренко // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. – 2001. – № 4. – С. 67–73.
5. Бондаренко В. М. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта / В. М. Бондаренко [и др.] // Российский журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – № 1. – С. 66–70.
6. Бондаренко В. М. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией // В. М. Бондаренко, А. А. Воробьев // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. – 2004. – № 1. – С. 84–92.
7. Бондаренко В. М. Молекулярно-генетические и молекулярно-биологические исследования представителей родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* / Бондаренко В. М. // Вест. РАМН. – 2006. – № 1. – С. 18–23.
8. Бондаренко В. М. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией / В. М. Бондаренко, А. А. Воробьев // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. – 2004. – № 1. – С. 84–92.
9. Водилова О. В. Значение углеводного состава кала для дифференциальной диагностики кишечных заболеваний у детей первого года жизни / О. В. Водилова // Материалы VI съезда Всерос. конф. «Здоровое питание». – М., 2000. – С. 38–39.
10. Воробьев А. А. Микроэкологические нарушения при клинической патологии и их коррекция бифидосодержащими пробиотиками / А. А. Воробьев [и др.] // Вест. РАМН. – 2002. – № 2. – С. 13–17.
11. Воробьев А. А. Дисбактериозы у детей : учеб. пособие для врачей и студентов / А. А. Воробьев [и др.]. – М. : Медицина, 1998. – 60 с.
12. Государственный доклад о состоянии окружающей природной среды Иркутской области. – Иркутск, 1997. – 2001.
13. Грачева Н. М. Дисбактериозы и суперинфекции, причины их возникновения, диагностика, лечение / Н. М. Грачева // Лечащий врач. – 1991. – № 1. – С. 18–21.
14. Грачева Н. М. Применение бактериальных биологических препаратов в практике лечения больных кишечными инфекциями. Диагностика и лечение при дисбактериозе кишечника : метод. рекомендации / Н. М. Грачева [и др.]. – М. : Медицина, 1986. – 23 с.
15. Грачева Н. М. Дисбактериозы кишечника, причины возникновения, диагностика, применение бактериальных биологических препаратов : пособие для врачей и студентов / Н. М. Грачева [и др.] – М. : Медицина, 1999. – 44 с.
16. Карпунина Т. И. Индекс разнообразия в микробиологической оценке состояния кишечного биотопа / Т. И. Карпунина // Материалы VII съезда Всерос. общества эпидемиол., микробиол. и паразитологов. – М., 2002. – Т. 1. – С. 183–184.
17. Коршунов В. М. Проблема регуляции микрофлоры кишечника / В. М. Коршунов // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. – 1995. – № 3. – С. 48–55.
18. Крамарь Л. В. Микроэкология кишечника здоровых людей в условиях техногенного воздействия крупного промышленного города / Л. В. Крамарь // Вест. РАМН. – № 8. – 2002. – С. 37–40.
19. Красноголовец В. Н. Дисбактериоз кишечника / В. Н. Красноголовец – М. : Медицина, 1989. – 208 с.
20. Крылов В. П. Новый вариант классификации дисбактериоза / В. П. Крылов // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. – 1997. – № 3. – С. 103.
21. Куваева И. Б. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей / И. Б. Куваева, К. С. Ладодо. – М. : Медицина, 1991. – 240 с.
22. Мирошник О. А. Бактериальные и биологические препараты для коррекции дисбиозов / О. А. Мирошник // Тез. Всерос. конф. «Пробиотики и пробиотические продукты в профилактике и лечении наиболее распространенных заболеваний человека». – М., 1999. – С. 33.
23. Митрохин С. Д. Дисбактериоз: современные представления. Диагностика. Возможности ле-

чения / С. Д. Митрохин // Антибиотики и химиотерапия. – 2004. – № 7. – С. 22–33.

24. Митрохин С. Д. Современная система мониторинга за микробной экологией кишечника человека / С. Д. Митрохин, Е. В. Никушкин // *Практ. врач.* – 1998. – № 13. – С. 42–43.

25. Панчишина М. В. Дисбактериозы кишечника / М. В. Панчишина, С. Ф. Олейник. – Киев : Здоровье, 1977. – 190 с.

26. Савицкая К. И. Современные представления о роли и составе кишечной микрофлоры у здоровых взрослых людей / К. И. Савицкая, А. А. Воробьев, Е. Ф. Швецова // *Вест. РАМН.* – № 2. – 2002. – С. 50–52.

27. Тамм А. О. Метаболиты кишечной микрофлоры в диагностике дисбактериоза кишечника / А. О. Тамм [и др.] // *Антибиотики и медицинская биотехнология.* – 1987. – № 3. – С. 191–195.

28. Шевелева С. А. Пробиотики, пребиотики и пробиотические продукты. Современное состояние вопроса / С. А. Шевелева // *Вопр. питания.* – № 2. – 1999. – С. 32–39.

29. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание / Б. А. Шендеров. – М. : ГРАНТЬ, 1998. – Т. II. – 416 с.

30. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание / Б. А. Шендеров. – М. : ГРАНТЬ, 1998. – Т. I. – 288 с.

31. Юринова Г. В. Совершенствование технологии приготовления эритроцитарных иммунодиагностикумов для РПГА на основе клеточных фракций бифидобактерий с использованием синтетических полимеров : дис. ... канд. биол. наук / Г. В. Юринова. – Улан-Удэ, 2005. – 142 с.

## Disorders of symbiotic mutual relations a macroorganism – normal microflora and methods their corrections (review)

G. V. Yurina<sup>1</sup>, S. M. Popkova<sup>2</sup>, S. I. Leshuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Irkutsk State University, Irkutsk

<sup>2</sup>Institute of epidemiology and microbiology, SC ME ESSC SD RAMS

**Abstract.** The definitions of eubios and factors are given. Eubios and factors influence the normal microflora condition. The classification of disorders of normal intestine microbiocenosis and methods their corrections are presented. It is shown that the degree of severity of disbacteriosis can be assessed with the help of diagnostic test-systems on the base of cell walls antigens of bifidus bacterias and synthetic polymers.

**Key words:** Disorders, normal microflora, bifidus bacterias, diagnostic test-systems, preparations for restoration normal microflora.

*Юринова Галина Валерьевна*  
Иркутский государственный университет  
663003, г. Иркутск, ул. Сухэ-Батора, 5  
кандидат биологических наук  
доцент кафедры физико-химической биологии  
тел. (395 2) 24-18-70, факс (395 2) 24-18-55,  
E-mail: yurina@yandex.ru

*Yurina Galina Valeryevna*  
Irkutsk State University  
664003, Irkutsk, 5, Sukhe-Batora St.  
Ph. D. in Biology, ass. prof  
phone: (3952) 24-18-70, fax: (3952) 24-18-55  
E-mail: yurina@yandex.ru

*Попкова Софья Марковна*  
Институт эпидемиологии и микробиологии СО РАМН  
664003, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3  
доктор биологических наук  
зав. лабораторией микроэкологии человека  
тел. (395 2) 33-34-45, факс (395 2) 33-34-45  
E-mail: popkov\_smaf@mail.ru

*Popkova Sophya Markovna*  
Research Institute for Epidemiology and Microbiology,  
664000, Irkutsk, 3, K. Marks St.  
D. Sc. in Biology, Head of Laboratory  
of Human Microecology  
phone: (395 2) 33-34-45, fax: (395 2) 33-34-45  
E-mail: popkov\_smaf@mail.ru

*Лещук Светлана Ивановна*  
Институт эпидемиологии и микробиологии СО РАМН  
доктор биологических наук  
ведущий сотрудник лаборатории микроэкологии человека  
664003, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3  
тел. (395 2) 33-34-45, факс (395 2) 33-34-45

*Leshuk Svetlana Ivanovna*  
Research Institute for Epidemiology and Microbiology,  
664000, Irkutsk, 3, K. Marks St.  
D. Sc. in Biology, leading research scientist,  
Laboratory of Human Microecology  
phone: (395 2) 33-34-45, fax: (395 2) 33-34-45