

фекций. Глинских Н.П., Авдеева В.Н., Зусман Ф.Я. и др. - №3981708/28-13; Заявл. 26.11.85.

7. Novel advanced in vitro methods for long-term toxicity testing [Text] / W. Pfaller, M. Balls, R. Clothier et al. // ATLA. - 2001. - V.29, №4. - P.393-426.

И.А. Поберий<sup>1</sup>, К.К. Стяжкин<sup>1</sup>,  
А.Н. Забокрницкий<sup>1</sup>, Н.А. Забокрницкий<sup>2</sup>

### КОНЦЕПЦИЯ МИКРОБНОГО ФАКТОРА СРЕДЫ: САПРОФИТЫ И СИМБИОНТЫ В ЭВОЛЮЦИИ СИСТЕМ ГОМЕОСТАЗА ЧЕЛОВЕКА И НА ЭТАПЕ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕОБРАЗОВАНИЙ ЭКОСФЕРЫ

<sup>1</sup> Центр военно-технических проблем биологической защиты НИИ микробиологии МО РФ, г. Екатеринбург  
<sup>2</sup> Уральская государственная медицинская академия

На рубеже XX-XXI вв. в мире микробов определялись и набирают силу неблагоприятные процессы, развитие которых прогнозировали ранее И.В. Давыдовский (1956), А.Ф. Билибин (1967), В.А. Кордюм (1983) и характеризовали как потенциальную угрозу цивилизации от ускорения процесса эволюции микроорганизмов под воздействием антропогенного преобразования среды обитания живых существ [1, 3, 4].

Действительно, в последнее время значимо возросла эпидемическая роль условно патогенных микробов, на арену возвратились "забытые старые" инфекции, причем в клинически измененном виде, а главное, появляются новые вирусные и микробные патогены, вызывающие тяжелые инфекционные заболевания, против которых иммунобиологические факторы защиты организма человека и существующие в арсенале современной медицины лечебно-профилактические средства оказываются недостаточно эффективными [2, 5, 6].

Поэтому можно полагать, что в условиях глобального преобразования экосферы происходят события, затрагивающие как микро-, так и макроорганизмы и сопровождающиеся нарушением закрепленного в эволюции равновесия во взаимоотношениях между ними. В частности, антропогенное преобразование среды обитания обусловило ускорение эволюции микробов, причем в данный процесс оказались вовлеченными как патогенные, так и сапрофитные и симбионтные виды, а с другой стороны, и исторически сформировавшиеся системы гомеостаза организма человека, их функции по сохранению иммунологического постоянства внутренней среды, обеспечению резистентности к развитию дисбиозов, инфекционных, соматических, нейро-эндокринных и других видов патологии [1-5, 10-12].

Основываясь на теории так называемого "адаптационного синдрома" Г. Селье (1936), допустимо утверждать, что у значительной части популяции *H. sapiens* в современной преобразующейся среде обитания нарастают дезадаптационные нарушения в функциях основных систем гомеостаза, ответственных за конкретные его секторы [2, 4, 5, 13].

Происходящие в биосфере процессы существенно влияют на сложившиеся в медико-биологических дисциплинах представления, ибо их последствия не "вписываются" в рамки классических концепций эволюции и роли в ней микробов среды, оцениваемой односторонне – преимущественно негативно. Поэтому сегодня является актуальным изучение роли сапрофитных микробов окружающей среды, равно как и симбионтов, в историческом формировании системных взаимоотношений микро- и макроорганизмов, развитии систем и функций гомеостаза организма человека и животных, условиях возникновения патогенов.

На необходимость такого рода исследований указывал еще И.В. Давыдовский: "Чтобы предупреждать болезни необходимо знать закономерности их развития, а эти закономерности уходят не только в глубину индивидуальной жизни, но и в глубь веков, в историю развития человечества" [3].

К аналогичному заключению в наши дни пришли академик РАМН Н.И. Нисевич и соавт., указывающие на потребность переосмысления вопросов микро- и макроэкологии, коэволюции в историческом прошлом и в условиях современной урбанизации экосферы.

Согласно вышесказанному, решение актуальной задачи по совершенствованию лечебно-профилактических мер в условиях усложнившейся эпидемиологической обстановки, роста заболеваемости населения РФ обуславливает потребность изучения в исторической ретроспективе порядка и особенностей формирования взаимоотношений организма человека с миром микробов, как древним облигатным биотическим фактором среды обитания, принимавшим непосредственное участие в развитии с начальных этапов эволюции систем и функций гомеостаза его предков и испытывающим на этапе современных преобразований экосферы определенные подвижки, в том числе и негативные по своей сути, для адекватной коррекции изменений иммуностимулирующего действия со стороны экзогенных сапрофитов среды и эндогенных (симбионтных) микробов [2-6, 15].

Не вызывает сомнений, что современные различия во взаимоотношениях человека с миром микробов, представленным сапрофитами, симбионтами и патогенами, возникли в глубоком прошлом в результате адаптаций и коадаптаций и материальны по своей природе (табл.1). В их основе лежат значимые отличия, с одной стороны, в морфологии и физиологии бактерий и биохимических характеристиках содержащихся в них и экскретируемых наружу физиологически активных микробных субстанций, а с другой стороны, в содержании вызываемых ими в организме иммунобиологических реакций и степени вовлеченности в эти процессы остальных, помимо иммунной, систем гомеостаза.

Эта связь развилась из-за многочисленности и распространенности микробов как одних из наиболее древних, наряду с водорослями, эволюционирующих миллионы лет существ, влияние чуждой информации которых в виде ДНК, РНК, антигенных и неантигенных (прежде всего, полисахаридных) субстанций, синтезированных по инородным программам [7], служило конструктивным фактором (микробным факто-

ром среды - МФС) в развитии и совершенствовании базиса клеточных и гуморальных реакций иммунной системы, ответственной за генетическое и антигенное постоянство внутренней среды, а вместе с другими системами гомеостаза - и за различные аспекты ее биохимического равновесия [4, 7, 8].

По мере эволюции бактерий от первичной сапрофитности к симбионтам и патогенам дополнительно к базисным "средствам" антимикробной защиты развивались новые структуры, функции и реакции, совокупная деятельность которых обеспечивала решение изначальной задачи иммунитета по сохранению аутентичности макроорганизма и антигенного постоянства его внутренней среды в условиях изменившегося (изменяющегося) микробного окружения.

Ускорение хода эволюции микроорганизмов, эпидемические последствия которого остаются непредсказуемыми, сопровождается определенными изменениями (по спектру и количеству антигенно-информационных структур) иммуностимулирующего и иммунорегуляторного влияния сапрофитов и симбионтов, обуславливает потребность выбора и обоснования согласно механизму их фармакологического действия эффективных и безопасных иммунокорригирующих средств (адаптогенов) для восполнения недостаточности подобного влияния на современном этапе [4, 9].

Таблица 1

Обобщенные материалы исторической реконструкции возможных изменений свойств микробов в эволюции и их влияния на характер системных отношений с организмом предков человека и его иммунобиологических реакций

Исходный тип архебионта	Характеристики эволюции микробов и ее влияния на взаимодействие с макроорганизмом						
	Тип адаптационной зоны	Направление вектора адаптации микроба	Оценка итогов эволюции в аспекте...		Степень "освоения" микробного фактора системами гомеостаза	Тип взаимоотношений в системе	Изменения иммунологической "отчужденности" микроба и его субстанций <sup>1</sup>
			микроба	макроорганизма			
Древние сапрофиты	Симбиотический	Приобретение "факторов симбионтности" - способность <sup>2</sup> колонизировать слизистые и существовать в "поле" действия асептических биотических факторов организма	Полезные - образовался специализированный симбионтный вид	Полезные - организм приобрел эндогенный "автономный", контролируемый иммунитетом источник регуляции функций гомеостаза (иммуномодулятор)	Высокая	"Симбионт - хозяин"	Снижение
	Сапрофитический	Дальнейшее приспособление к существованию в "поле" действия абиотических факторов среды	Полезные - сохранился и продолжил существование сапрофитический вид	Полезные - организм продолжал использовать как экзогенный источник регуляции функций гомеостаза (иммуномодулятор)	Средняя	"Сапрофит - транзитный хозяин"	Сохранение в пределах базисного уровня
	Паразитический	Приобретение "факторов патогенности" - способности <sup>3</sup> к активному преодолению (подавлению) "поля" действия защитных биотических факторов организма и использованию его тканей и жидкостей в качестве среды обитания	Полезные <sup>4</sup> - образовался специализированный патогенный вид	Вредные (ущербные) - организм подвергался инфекции и/или интоксикации, что приводило к гибели части популяции (иммуносупрессор)	Низкая <sup>5</sup>	"Паразит - хозяин"	Возрастание

Примечания. 1. Иммунобиологическая (эволюционная) "отчужденность" реакциям систем гомеостаза.

2. Так называемых факторов симбионтности (адгезивности, образования молочной кислоты и т.п.).

3. Так называемых факторов патогенности (антифагоцитарной, лецитиназной и других видов активности).

4. "Полезный" - с точки зрения сохранения биологического разнообразия Жизни, ибо данная ветвь эволюции не стала тупиковой.

5. Образование патогенов посредством модификации структурно-функциональных свойств древних сапрофитов, "освоенных" организмом предков на ранних этапах эволюции, приводит к частичной деградации данного состояния.

Указанным задачам отвечают многие иммуностимулирующие препараты, однако с учетом конструктивной роли МФС в формировании и совершенствовании структур и функций систем гомеостаза, прежде всего иммунной системы, наиболее физиологичными, на наш взгляд, представляются пробиотики (эубиотики) - медицинские иммунобиологические препараты на основе симбионтов и сапрофитов среды, в частности, непатогенных бацилл [14], которые в естественных условиях выполняют совместно с другими бактериями положительную (иммуностимулирующую) роль в онтогенезе человека, равно как и других млекопитающих [5, 14].

Для адекватного, согласно конкретным ситуациям, выбора наиболее эффективных и безопасных пробиотиков предложен обобщенный критерий оценки иммунобиологической (эволюционной) "отчужденности" микробов и их биополимеров организму человека (животных), принятый для сравнительной оценки степени, характера и направления взаимоприспособления в эволюции и коэволюции бактерий и макроорганизмов, реализованного через развитие факторов симбиотности и/или патогенности и иммунобиологических защитно-регуляторных реакций систем гомеостаза, соответственно [5, 9].

Таким образом, концепция МФС позволяет на этапе современных преобразований экосферы и эпидемиологически сложных условий, наличие определенных изменений в организме человека осуществлять целенаправленный выбор и рациональное использование эффективных и безопасных иммунокорректоров (адаптогенов), каковыми и являются пробиотики.

В этой связи следует сказать, что в настоящее время выпускаемые в стране пробиотики используются в основном для регулирования функций желудочно-кишечного тракта, а препараты для наружного применения отсутствуют.

Одним из наиболее эффективных препаратов для этой цели можно считать разработанный в Центре НИИ Микробиологии МО РФ новый высокоэффективный пробиотик "Субтилакт", экспериментальный образец которого успешно прошел доклинические испытания на кафедре фармакологии УГМА.

С другой стороны, такие гелевые препараты как эфтидерм, тизоль, кремнийорганические и кремний-титановые соединения обладают способностями хорошо проникать через слизистые оболочки и кожу, ускорять в ней репаративные процессы, уменьшать явления отечности, инфильтрации, индурации и т.д.

В ходе проведенных экспериментальных исследований было установлено, что в процессе совместного выращивания культур штаммов *B. Subtilis* 3 и *L. Plantarum* 8P-A3 на плотных питательных средах эти культуры штаммов не оказывают друг на друга антагонистического воздействия и могут служить компонентами для создания комплексного препарата. Использование данных культур в составе комплексного препарата обеспечивает стабильность такого сочетания штаммов. Важно отметить, что штаммы *B. Subtilis* 3 и *L. Plantarum* 8P-A3 могут служить стабильным материалом для получения экспериментального препарата, так как они сохраняют жизнеспособность и активность при лиофильном высушивании и в процессе длительного хранения (не менее двух лет).

Дальнейшие исследования были посвящены изучению выживаемости клеток штаммов *B. Subtilis* 3 и *L. Plantarum* 8P-A3 в составе комплексного препарата при хранении и определении антагонистической активности гелевых комбинаций на тест-культуры таких штаммов, как: *S. sonnei* 659, *S. typhimurium* 11, *S. aureus* 209 и *C. albicans* 690, результаты которых приведены в табл.2.

Таблица 2

Сравнительная оценка антагонистической активности и жизнедеятельности *B. Subtilis* 3 и *L. Plantarum* 8P-A3 в составе Эфтидерма, Тизоля, Кремнезоля

Комбинация	Доза	Концентрация клеток после хранения, кл.см <sup>-3</sup>						Оценка антагонистической активности <i>B. Subtilis</i> 3 и <i>L. Plantarum</i> 8P-A3 в составе геля			
		<i>Bac. Subtilis</i>			<i>Lac. Plantarum</i>			0 (исходная) контроль	1 мес.	3 мес.	6 мес.
		0 (исходная) контроль	1 мес.	6 мес.	0 (исходная) контроль	1 мес.	6 мес.				
Эфтидерм + Субтилакт	1	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
	2	++++	++++	++++	++++	++++	++++	total	total	total	total
	10	++++	++++	++++	++++	++++	++++	total	total	total	total
	100	++++	++++	++++	++++	++++	++++	total	total	total	total
	Контроль	++++	++++	++++	++++	++++	++++	total	total	total	total
Тизоль + Субтилакт	1	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
	2	++++	++++	++++	++++	++++	++++	total	total	total	total
	10	++++	++++	++++	++++	++++	++++	total	total	total	total
	100	++++	++++	++++	++++	++++	++++	total	total	total	total
	Контроль	++++	++++	++++	++++	++++	++++	total	total	total	total
Кремнезоль + Субтилакт	1	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
	2	++++	++++	++++	++++	++++	++++	total	total	total	total
	10	++++	++++	++++	++++	++++	++++	total	total	total	total
	100	++++	++++	++++	++++	++++	++++	total	total	total	total
	Контроль	++++	++++	++++	++++	++++	++++	total	total	total	total

Примечание:

+ - 20% концентрация клеток после хранения от исходного количества / подавление зон роста 20% тест-культур; total - полное подавление зон роста всех тест-культур.

Согласно нижеприведенным данным, наиболее перспективными для создания гелевой формы Субтилакта являются Эфтидерм, Тизоль, кремнезоль, так как концентрация штаммов-компонентов в указанных биогелях при хранении не снижалась. Также эти комбинации свидетельствуют о высокой антагонистической активности в отношении стафилококков и кандид, являющихся возбудителями инфекционных заболеваний кожи. Отмечена зависимость жизнеспособности штаммов-компонентов препарата и величины зоны подавления роста тест-культуры от дозировки Субтилакта.

Следующим этапом экспериментальных исследований было изучение действия пробиотика Субтилакт на некоторые показатели неспецифической резистентности организма, результаты которых показывают, что культуры штаммов *Bacillus Subtilis* 3 и *Lactobacterium Plantarum* 8P-A3, являющихся компонентами комплексного препарата Субтилакт, оказывают положительное (позитивное) влияние на иммунную систему организма, повышая его неспецифическую резистентность. При изучении динамики изменения показателей некоторых неспецифических клеточных и гуморальных факторов иммунитета при применении *Lactobacterium Plantarum* 8P-A3 и *Bacillus Subtilis* 3 была выявлена более выраженная активность перитонеальных макрофагов под действием лактобактерий. Уровень лизоцимной активности и общей бактерицидной активности сыворотки крови был одинаковым как при использовании бацилл, так и лактобацилл.

Результаты выполненных экспериментальных исследований свидетельствуют о перспективности исследований иммуностимулирующего действия пробиотических препаратов и возможности их использования для профилактики и лечения инфекционных заболеваний.

Поэтому использование этих основ совместно с пробиотиками, по нашему мнению, может быть эффективным направлением разработки новых форм медицинских пробиотических препаратов.

Таким образом, учитывая существенно более высокую биологическую активность Субтилакта, в сравнении с существующими пробиотиками, такими как: Колибактерин, Бифидумбактерин, Бифидумбактерин-форте, Лактобактерин, Бификол, Бификол-форте, Ацилакт, Бифилонг, Биоспорин, Споробактерин, Аципол, Бифацид, Бифилин, Бифилин 3, Энтеробифидум, а также крайне незначительное число публикаций в доступной нам литературе об использовании пробиотиков для наружного применения, задача создания новых лекарственных форм пробиотика Субтилакта с использованием современных гелевых основ для лечения воспалительных, травматических и других поражений кожи представляется актуальной и целесообразной.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Библин А.Ф. Проблема дисбактериоза в клинике [Текст] / А.Ф. Библин // *Терапевт. архив.* – 1967. – № 11. – С.21-28.
2. Горизонтов П.Д. Гомеостаз [Текст] / П.Д. Горизонтов. – М.: Медицина, 1976.
3. Давыдовский И.В. Проблемы причинности в медицине (этиология) [Текст] / И.В. Давыдовский. – М.: Медицина, 1962.
4. Кордюм В.А. Эволюция биосферы [Текст] / В.А. Кордюм. – Киев: Наукова думка, 1982.
5. Биоспорин: механизм действия, итоги внедрения в практику здравоохранения РФ и новые перспективы [Текст] / Н.В. Литусов, А.В. Степанов, И.А. Поберий и др. // *Вестник Уральской медицинской академической науки.* – 2003. – № 1. – С.55-63.
6. Онищенко Г.Г. Инфекционные болезни наступают [Текст] / Г.Г. Онищенко. // *Медицинский курьер.* – 1997. – № 2. – С.32-33.
7. Петров Р.В. Иммунология и иммуногенетика [Текст] / Р.В. Петров. – М.: Медицина, 1976.
8. Диагностика, лечение и профилактика опасных инфекционных заболеваний. Эпидемиология и эпизотология. Микробиология. Биотехнология. Экология: тез. докл. II юбилейной науч.-практ. конф., посвященной 55-летию Центра ВТП БЗ НИИ микробиологии МО РФ. Екатеринбург, 18-19 июля, 2004 г. [Текст]. – Екатеринбург, 2004. – 139с.
9. Пробиотики, пребиотики, симбиотики и функциональные продукты питания. Современное состояние и перспективы: материалы международной конференции. Москва, 2-4 июня, 2004 г. [Текст]. – М., 2004. – 260с..
10. Полтев В.И. Фило- и онтогенез основных факторов иммунитета [Текст] / В.И. Полтев // *Успехи современной биологии: сб. науч. Тр.* – М., 1947. – Т. XXIII, Вып.2. – С.289-296.
11. Революция взглядов на эволюцию прокариотов [Текст] // *Природа.* – 1997. – № 3. – С.111-112.
12. Северцов А.Н. Главные направления эволюционного процесса: Морфобиологическая теория эволюции [Текст]: учеб. пособие / А.Н. Северцов. – М.: Изд-во МГУ, 1967.
13. Селье Г. Очерки об адапционном синдроме [Текст] / Г. Селье. – М.: Медгиз, 1956.
14. Современные представления о механизмах лечебно-профилактического действия пробиотиков из бактерий рода *Bacillus* [Текст] / В.В. Смирнов, С.Р. Резник, В.А. Выоницкая и др. // *Микробиол. Журн.* – 1993. – Т. 54, №6. – С.82-94.
15. Шмальгаузен И.И. Факторы эволюции. Теория стабилизирующего отбора [Текст] / И.И. Шмальгаузен. – М.: Наука, 1986.