

Т. В. Скляр, О. В. Крисенко
Дніпропетровський національний університет

ОСОБЛИВОСТІ НОРМАЛЬНОЇ МІКРОФЛОРИ ТА ЇЇ ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ

На сьогоднішній день відмічається зростання числа захворювань, пов'язаних з порушеннями біологічної рівноваги різних мікробних популяцій організму людини, які склались у процесі еволюції. В даній статті узагальнені літературні дані і дані експериментальних досліджень авторів, які стосуються складу мікрофлори організму людини, факторів, які впливають на процес її формування, значення нормальної мікрофлори для функціонування як окремих систем та органів, так і для організму в цілому.

Nowdays it marks the constant growth of diseases connected to changes of biological balance between macroorganism and various microbial populations of its organs and systems which formed during evolution. The literary data and experimental data of artors are generalised in this article. They concern structure microflora of human organism, factors influencing process of its formation, meaning normal microflora for functioning organism as a whole, and for systems and organs.

Із сучасних позицій мікрофлору людини розглядають як сукупність величезної кількості мікробіоценозів (біотопів), що є інтегральною частиною її організму. Вона містить у собі близько 500 видів бактерій із загальним чисельним складом близько 10^{15} мікробних клітин, що на два порядки перевищує чисельність власних клітин організму дорослої людини. З цього числа близько 60% мікроорганізмів заселяють різні відділи шлунково-кишкового тракту (ШКТ), утворюючи мікробіоценози шлунка, тонкої і товстої кишок. Еволюційно сформовані постійні мікробні асоціації біотопів знаходяться в стані динамічної рівноваги з макроорганізмом і різноманітними факторами зовнішнього середовища [2].

Склад нормальної мікрофлори кишечника досить індивідуальний. Він формується з перших днів життя дитини, варіюючи в залежності від віку і характеру харчування [1]. Нормальна дитина народжується зі стерильним травним трактом, потім протягом перших декількох діб шкіра і слизові поступово заселяються різними організмами, число і спектр яких багато в чому визначається механізмами пологів, санітарним станом середовища, у якому вони відбувалися, а потім і типом вигодовування.

Так, у дітей, що знаходяться на природному вигодовуванні, у кишечнику відзначають присутність лакто-, біфідобактерій, молочнокислого стрептокока. Жіноче молоко містить ряд речовин, так званих «біфідум-факторів» (лактоглобуліни, олігосахариди, які містять N-ацетілглюкозаміни, лактоферін, лактопероксидазу), що сприяють заселенню кишечника саме цими видами мікроорганізмів в адекватних кількостях. При переході на штучне чи змішане вигодовування в кишці дитини з'являються кишкові палички. У дітей старше року, коли характер їхнього харчування наближається до звичайного раціону дорослих, склад кишкової флори стабілізується і його кількісні показники наближаються до норм дорослих [1].

Формування кишкової мікрофлори у дітей, що знаходяться на штучному і природному вигодовуванні, відбувається неоднаково. У дітей, що знаходяться на грудному вигодовуванні, у складі кишкової мікрофлори домінують біфідобактерії і присутні ентеробактерії, у той час як у дітей, що вигодовуються штучно і змішано, – це бактероїди, клостридії і стрептококи, незначна кількість біфідобактерій [4].

Сприймання новонародженою дитиною мікроорганізмів, як своїх, пов'язане з формуванням у плода імунологічної толерантності до нормальної мікрофлори. На основі експериментальних даних сформульована гіпотеза про формування імунологічної толерантності до нормальної мікрофлори. Згідно з цією гіпотезою, імунологічна пам'ять до

нормальної мікрофлори формується внутрішньоутробно і повністю залежить від мікрофлори матері. Бактеріальні антигени, які вивільняються з мікробних клітин у результаті фізіологічного метаболізму або запального процесу, проникають у кров'яне русло вагітної жінки і через плацентарний бар'єр потрапляють у кровообіг плоду. У тимусі плоду антигени викликають специфічну стимуляцію попередників Т-супресорів, які можуть пізнавати ці антигени. У процесі внутрішньоутробного розвитку клітини-попередники мігрують із тимуса в лімфоїдну тканину кишкового тракту. Після народження дитини мікроорганізми, що потрапили в кишечник новонародженого, контактують із специфічними попередниками Т-супресорів і сприяють її диференціації в Т-супресорні клітини. Таким чином, в залежності від складу мікрофлори вагітної жінки (нормоценоз або дисбіоз) і функціонального стану фетоплацентарної системи, відбувається формування мікрофлори новонародженого (колонізація представниками нормальної мікрофлори) і становлення його імунної системи [10].

Представники нормальної мікрофлори присутні в організмі у вигляді фіксованих до певних рецепторів мікроколоній, укладених у біоплівку. Число рецепторів на епітеліальних клітинах, до яких адгезуються бактерії, обмежене [8].

З розвитком вікових процесів у людей також відбуваються зміни складу кишкових мікробів [1]. Встановлено, що переважна більшість мікроорганізмів, за винятком бактероїдів і ентерококів, далеко не у всіх випадках колонізує кишечник людини. При цьому частота виявлення одних наростає до літнього віку (клостридії, еубактерії, грампозитивні і грамнегативні паличкоподібні бактерії, які не ідентифікуються), а інших – знижується (актиноміцети, біфідобактерії, ешеріхії, протеї, ентерококи, дріжджеподібні гриби *p. Candida*) іноді аж до повного зникнення (пептококи, пептострептококи, вейлонели, ацинетобактери, серації, псевдомонади, цитробактери) [5].

У наших дослідженнях встановлена зміна складу ендогенної флори геніталій жінок при гормональних порушеннях, пов'язаних з віком. Показано, що автохтонна мікрофлора, що присутня на слизових жіночих геніталіях, у репродуктивному віці складається переважно з грампозитивних бактерій. У період менопаузи вони замінюються грамнегативними бактеріями, і ця нова мікрофлора менш ефективно захищає сечостатевий тракт жінок від інвазії потенційно патогенними ентеробактеріями. Були досліджені проби мікрофлори 567 клінічно здорових жінок різних вікових груп: I – репродуктивний вік (не вагітні) – 142 жінки; II – репродуктивний вік (під час вагітності) – 131; III – репродуктивний вік (через 6 місяців після пологів) – 155; IV – клімактеричний – 139 жінок. Для I групи жінок частота виявлення складала – 72%; для II – 98%, для III – 62%, для IV – 48%. Таким чином, спостерігається зниження частоти виявлення лактобактерій в клімактеричному періоді.

Основу нормальної мікрофлори людини складають облигатно-анаеробні бактерії. Навіть на шкірі, в її глибоких шарах, число анаеробів у 3–10 разів перевищує таке аеробних бактерій. У порожнині рота, у товстій кишці це співвідношення може збільшуватися до 1000:1 і більше. Крім досить добре відомих груп мікроаерофільних і анаеробних бактерій (лактобацили, біфідобактерії, клостридії, бактероїди, анаеробні коки, кампілобактери та ін.) у складі автохтонної мікрофлори в останні роки виявлені численні представники й інших анаеробних мікроорганізмів (*Acetovibrio*, *Anaerovibrio*, *Butyrivibrio*, *Centipeda*, *Coprococcus*, *Desulfovibrio*, *Eubacterium*, *Gemmiger*, *Lachnospira*, *Leptotrichia*, *Megamonas*, *Mituokella*, *Mobiluncus*, *Roseburia*, *Ruminobacteria*, *Selenomonas*, *Succinomonas*, *Wolinella* та ін.).

Найбільш частими представниками шкірної мікрофлори є пропіонобактерії, *Staphylococcus epidermidis*, *S. saprophyticus*, гриби роду *Candida*, рідше зустрічаються дифтероїди, мікрококи [7].

Мікрофлора верхніх дихальних шляхів представлена стрептококами, дифтероїдами, моракселями, псевдомонадами. Основна маса мікрофлори рото- і носоглотки приходить ся на частку зеленящогося стрептококу. Постійно, але в меншій кількості, зустрічаються

нейсерії, стафілококи. Слизові оболонки гортані, трахеї, бронхів і альвеоли здорової людини не містять мікроорганізмів [6].

Мікрофлора сечостатевого тракту представлена стафілококами, дифтеріоїдами, стрептококами, мікобактеріями, бактероїдами, фузобактеріями. У піхві здорових жінок переважають молочнокислі палички Додерляйна і дифтеріоїди, значно менше зустрічаються стрептококи, стафілококи, пептострептококи, клостридії і грамнегативні палички. Порожнина матки, фалопієві труби і сечовий міхур здорових людей звичайно мікробів не містять. За результатами наших досліджень зниження частоти виділення лактобацил спостерігалось на фоні підвищення частоти виділення умовно патогенної мікрофлори (переважно стафілококи та ентеробактерії). За нашими даними, у жінок репродуктивного віку при частоті виділення лактобактерій 62–98%, умовно патогенні мікроорганізми виділені у 9–34%. У клімактеричному віці лактобацили виділялись у 48%, а умовно патогенні бактерії – в 59%.

Основу (90–98%) нормальної кишкової мікрофлори складають облигатні анаеробні бактерії: біфідобактерії і бактероїди. Вони є головною (аутохтонною, резидентною, індигенною) флорою товстої і прямої кишок. Умовно-анаеробні й аеробні бактерії, представлені лактобацилами, кишковими паличками, стрептококами, ентерококами (у сумі 5–10%), складають супутню (факультативну) флору. До залишкової мікрофлори (0,01%) належать стафілококи, протей, гриби. Відношення анаеробів до аеробів у нормі постійно – 10:1. У таблиці наведені загальноприйняті кількісні нормативи представників нормальної флори ЖКТ, які найбільш часто визначаються [2].

Таблиця

Розподіл мікроорганізмів у шлунково-кишковому тракті

Відділ ЖКТ	Кількість, КУО/мл	Мікроорганізми
Шлунок	0–10 ³	<i>Streptococcus spp.</i> , <i>Lactobacillus spp.</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Candida spp.</i>
Тонка кишка	10 ² –10 ⁴	<i>Streptococcus spp.</i> , <i>Lactobacillus spp.</i> , <i>Bifidobacterium spp.</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Eubacterium spp.</i> , <i>Veillonella spp.</i>
Товста кишка	10 ¹² –10 ¹⁴	<i>Bifidobacterium spp.</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Eubacterium spp.</i> , <i>Lactobacillus spp.</i> , <i>Veillonella spp.</i> , <i>Actinomyces spp.</i> , <i>Bacillus spp.</i> , <i>Corynebacterium spp.</i> , <i>Fusobacterium spp.</i> , <i>Peptostreptococcus spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Candida spp.</i>

Примітка. КУО – колонієутворюючі одиниці.

У різних відділах ШКТ число бактерій відрізняється. У ротовій порожнині в умовах кислого середовища кількість мікроорганізмів невелика і складає від 0 до 10³ КУО/мл, у той час як у нижніх відділах ШКТ відсоток мікроорганізмів значно вищий. Основними факторами середовища, що обмежують розмноження бактерій у верхніх відділах ШКТ, є швидкий пасаж харчових мас і секреція жовчі і соку підшлункової залози. Середовище товстого кишечника діаметрально протилежне, тому в цьому відділі ШКТ кількість бактерій досягає 10¹⁴ КУО/мл [9].

Мікрофлору товстого кишечника можна розділити на 4 наступні групи [6]:

1. Основну масу мікрофлори складають облигатні анаероби, які не утворюють спор: грампозитивні бактерії роду *Bitidobacterium* і грамнегативні бактерії родини *Bacteroidaceae*. На частку біфідобактерій і бактероїдів приходить до 96–99% усієї мікрофлори товстого кишечника. Вони виділяються з випорожнень навіть при розведенні 10⁻¹⁰–10⁻¹² ступеня.

2. Другу групу складають факультативні анаероби, представлені, головним чином, грамнегативними *E. coli* і грампозитивними ентерококами і молочнокислими паличками роду *Lactobacillus*. На їхню частку припадає 1–4% усієї мікрофлори.

3. Третю групу складає так звана залишкова мікрофлора, на яку припадає 0,01–0,001% усіх мікроорганізмів товстого кишечника. До цієї групи належать: *Staphylococcus*, *Proteus*, *Candida*, *Clostridium*, *Pseudomonas*.

4. Четверту групу складають різні інші представники родини *Enterobacteriaceae*, що можуть тимчасово чи постійно виявлятися в кишечнику і викликати кишкові інфекції (*Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter* та ін.).

Як склад мікрофлори ШКТ у цілому, так і кількісні співвідношення між родами мікроорганізмів являють собою результат їхнього спільного пристосування один до одного і до макроорганізму [2].

Провідну роль у підтримці симбіотичних відносин між макроорганізмом і його мікрофлорою, а також у регуляції міжмікробних взаємин грають основні представники ендигенних бактерій ШКТ – біфідобактерії і лактобацили [3].

Біфідобактерії (рід *Bifidobacterium*) – грампозитивні палички, облигатні анаероби, кислотноестійкі бактерії, спор не утворюють. Представники облигатної мікрофлори, які присутні у кишечнику протягом усього життя здорової людини, маючи високу антагоністичну активність стосовно патогенних мікроорганізмів і виділяючи велику кількість кислих продуктів, бактеріоцинів, біфідобактерій, перешкоджають проникненню патогенних мікроорганізмів у верхні відділи ШКТ і в інші внутрішні органи. Молочна й оцтова кислоти, що продукуються біфідобактеріями, сприяють посиленню процесів усмоктування в стінці кишечника іонів кальцію, заліза, вітаміну D. Біфідобактерії синтезують амінокислоти і білки, вітаміни групи B, K, тіамін, рибофлавін, нікотинову, пантотенову, фолієву кислоти, піридоксин, ціанобаламін, що всмоктуються в кишечнику; а також беруть участь у розщепленні солей жовчних кислот, спричиняють виражену імуностимулюючу дію на систему місцевого імунітету кишечника [13].

Лактобактерії – грампозитивні бактерії, мікроаерофіли належать до облигатної мікрофлори кишечника. Знаходяться практично у всіх відділах ШКТ, вступають у складні взаємодії з іншими мікроорганізмами, що виявляється в придушенні росту і розмноження гнильних і гноєрідних бактерій [11]. Антибактеріальна активність лактобактерій пов'язана з виробленням у процесі зброджування вуглеводів молочної кислоти, спирту, лізоциму, перекису водню. Вступаючи в тісний контакт зі слизовою оболонкою кишечника, лактобактерії охороняють її від можливого проникнення патогенних бактерій. Мають імуностимулюючу активність [14].

Склад і стан мікрофлори залежать від макроорганізму, але і мікрофлора, особливо товстого кишечника, спричиняє значний і різноманітний вплив на макроорганізм. Цей вплив виявляється в наступному [1; 4; 10; 8; 9]:

- 1) мікрофлора бере участь у процесах травлення, у тому числі в обміні холестерину і жовчних кислот;
- 2) бере участь в електролітному обміні;
- 3) забезпечує організм людини різними вітамінами, що синтезуються її представниками;
- 4) мікрофлора своїми антигенними факторами стимулює розвиток лімфоїдної тканини організму і, таким чином, також сприяє розвитку неспецифічної й опосередкованої специфічної резистентності;
- 5) бере участь у регуляції газового складу кишечника;
- 6) детоксифікує екзогенні й ендогенні субстрати;
- 7) є одним із важливих факторів природної резистентності організму, оскільки проявляє високоантагоністичну дію стосовно інших, у тому числі патогенних, бактерій, перешкоджаючи їхньому розмноженню в організмі. На цю обставину раніше вказував Мечніков І. І.

Мечніков І. І. вперше на практиці застосував явище антагонізму. У 1907 р. він висловив припущення, що причиною виникнення багатьох захворювань є сукупна дія на клітини і тканини макроорганізму різноманітних токсинів і метаболітів, що продукуються мікробами, які у великій кількості живуть у травному тракті. На його думку, тривалість життя може значно збільшуватись, а швидкість старіння організму зменшуватись

при елімінації з кишечника за допомогою антагоністично активних молочнокислих бактерій (наприклад, болгарської бактерії) гнильної мікрофлори і припиненням усмоктування в кров її токсичних метаболітів. Практичним утіленням цих ідей стало застосування ацидофільних лактобацил із терапевтичними цілями, почате в США в 1920–1922 роках. Вітчизняні дослідники приступили до вивчення цього питання тільки в 50-х роках. У 1955 р. Перетц Л. Г. показав, що кишкова паличка здорових людей є одним з основних представників нормальної мікрофлори і відіграє позитивну роль завдяки сильним антагоністичним властивостям стосовно патогенних мікробів. Він розрізняв кишкову паличку по ступенях її антагоністичної активності і виділив високоактивний штам *E. coli* M-17, що є по цей час основою для виготовлення еубіотиків [8; 1; 12].

Початі сторіччя назад дослідження складу кишкового мікробіоценозу, його нормальної і патологічної фізіології і розробка способів позитивного впливу на кишкову мікрофлору продовжуються і в даний час.

Автори висловлюють щире вдячність співробітникам кафедри акушерства та гінекології Дніпропетровської державної академії за спільну працю по відбору матеріалу та інтерпретацію результатів.

Бібліографічні посилання

1. Бароновский А. Ю., Кондрашина Э. А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. – СПб.: Питер, 2002.
2. Буторова Л. И., Калинин А. В. Значение лактулозы в регуляции кишечной микрофлоры. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – № 6. – С. 1–7.
3. Воробьев А. А., Лыкова Е. А. Бактерии нормальной микрофлоры: биологические свойства и защитные функции. // ЖМЭИ. – 1999. – № 6. – С. 102–105.
4. Дубровская М. И. Пробиотики и формирование микробиоценоза у детей первого года жизни / М. И. Дубровская, Ю. Г. Мухина, О. К. Нетребенко // Лечащий врач. – 2003. – № 5. – С. 58–60.
5. Коршунов В. М. Качественный состав нормальной микрофлоры кишечника у лиц различных возрастных групп. / В. М. Коршунов, Л. В. Поташиник, Б. А. Ефимов, О. В. Коршунова, В. В. Сменянов, К. Гут, R. Frei // ЖМЭИ. – 2001. – № 2. – С. 57–62.
6. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология // А. И. Коротяев, С. А. Бабищев. – СПб.: «Специальная литература», 1998. – С. 118–121.
7. Мобл У. К. Микробиология кожи человека. – М.: Медицина, 1986.
8. Положенкова Л. А. Значение флоривина БС в лечении дисбактериоза кишечника / Л. А. Положенкова, С. Г. Бурков, О. А. Бокерия, С. В. Новиков // Клиническая медицина. – 1999. – № 2. – С. 40–43.
9. Самсыгина Г. А. Особенности становления биоценоза кишечника и кишечный дисбактериоз. // Лечащий врач. – 2003. – № 5. – С. 52–57.
10. Тутченко Л. І. Особливості формування системи мікробіоценозу у новонароджених та немовлят та шляхи його оптимізації / Л. І. Тутченко, В. Д. Отт, Т. Л. Марушко, Р. В. Марушко, Д. С. Янковський, Г. С. Димент // Журнал практичного лікаря. – 2001. – № 5. – С. 24–30.
11. Черкасов С. В. Изменение биологических свойств *Staphylococcus epidermidis* и *Escherichia coli* под влиянием метаболитов вагинальных лактобацилл в эксперименте / С. В. Черкасов, Т. М. Забирова, А. В. Сибнев, Ю. Б. Иванов, О. В. Бухарин // ЖМЭИ. – 2000. – № 4. – С. 114–116.
12. Шендеров Б. А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – Т. 8. – № 1. – С. 66–70.
13. Gibson G. R., Robertroid M. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of probiotics I. Nutr. – 1995, 1256. – P. 1401–12.
14. Goldin B. R. Survival of *Lactobacillus* species (strain GG) in human gastrointestinal tract / B. R. Goldin, S. L. Gorbach, M. Saxelin et al. - Dig. Dis. Sci. – 1992, 37:121–128.

Надійшла до редакції 14.02.05