

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-85-92>

Популяционные и эпидемиологические аспекты носительства токсигенных и нетоксигенных коринебактерий дифтерии

Е. А. Шмелёва*, А. В. Мелехова, А. В. Сафронова

ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва

Резюме

Актуальность. Известно, что антитоксический иммунитет спасает от заболевания дифтерией, но не препятствует носительству *Cd (tox+)*. Бессимптомные носители *Cd (tox+)* играют основную роль в поддержании эпидпроцесса дифтерийной инфекции.

Цель. Характеристика популяционного состава и особенностей кинетических реакций, одновременно функционирующих среди людей *Cd (tox-)* и *Cd (tox+)*. **Результаты.** В существовании микробных популяций в биотопах человека важную роль играют функциональные особенности специфических кинетических реакций отдельных популяций. Внесение коринефага *tox+* - гена в симбионтную особь *Cd (tox-)* способствовало синтезу токсина и адаптивной устойчивости популяции *Cd (tox-)* в среде обитания. Метаболиты *Cd (tox-)* - аутостабилизаторы микробного роста, формируют микроэкологические симбионтные системы биотопов человека. **Выводы.** Использование препарата метабактериоцида Кодивак из симбионтных *Cd (tox-)* позволяет: лечить длительных носителей *Cd (tox+)*; снизить циркуляцию *Cd (tox+)* среди населения; вместе с малыми дозами дифтерийного анатоксина создавать защиту против дифтерии; формировать симбиогенез в биотопах человека, подавляя дисбиотические воспалительные реакции.

Ключевые слова: популяционная микробиология, носительство *Cd (tox+)* и *Cd (tox-)*, симбиогенез микробиотопов, метабактериоцид Кодивак

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Шмелёва Е. А., Мелехова А. В., Сафронова А. В. Популяционные и эпидемиологические аспекты носительства токсигенных (*Cd tox+*) и нетоксигенных (*Cd tox-*) коринебактерий дифтерии (*C. diphtheriae*). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(3):85-92. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-85-92>

Population and Epidemiological Aspects of Carriage of Toxigenic (*Cd tox+*) and Non-toxigenic (*Cd tox-*) *Diphtheria corynebacteria*

EA Shmeleva**, AV Melekhova, AV Saphronova

Gabrichovsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russia

Abstract

Relevance. It is known that antitoxic immunity saves from diphtheria, but does not prevent the carriage of *Cd (tox+)*. Asymptomatic carriers of *Cd (tox+)* play a major role in maintaining the epidemiological process of diphtheria infection. **Aims.** Characteristics of the population composition and specifics of the kinetic reactions of *Cd (tox-)* and *Cd (tox+)* simultaneously functioning among people. **Results.** The functional features of the specific kinetic reactions of individual populations play an important role in the existence of microbial populations in human biotopes. The introduction of the corynebacteriophage *tox+* gene into the symbiotic individual *Cd (tox-)* promoted the synthesis of the toxin and the adaptive stability of the *Cd (tox-)* population in the environment. Metabolites *Cd (tox-)* - autostabilizers of microbial growth form microecological symbiotic systems of human biotopes. **Conclusions.** The use of the metabioc drug Kodivac from symbiotic *Cd (tox-)* allows: to treat long-term carriers of *Cd (tox+)*; reduce circulation of *Cd (tox+)* in the population; together with small doses of diphtheria toxoid to create protection against diphtheria; form symbiogenesis in human biotopes, suppressing dysbiotic inflammatory reactions.

Keywords: population microbiology, carriage of *Cd (tox+)* and *Cd (tox-)*, symbiogenesis of microbiotopes, metabioc Kodivac

No conflict of interest to declare.

For citation: Shmeleva EA, Melekhova AV, Saphronova AV. Population and epidemiological aspects of carriage of toxigenic (*Cd tox+*) and non-toxigenic (*Cd tox-*) diphtheria corynebacteria (*C. diphtheriae*). Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2023;22(3):85-92 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-85-92>

* Для переписки: Шмелёва Елена Александровна, д. б. н., профессор, главный научный сотрудник ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10. +7 (985) 226-9360, elena.a.shmeleva@mail.ru. ©Шмелёва Е. А. и др.

** For correspondence: Shmeleva Elena A., Dr. Sci. (Bio.), professor, chief researcher Gabrichovsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov Str., Moscow, 125212, Russia. +7 (985) 226-9360, elena.a.shmeleva@mail.ru. ©Shmeleva EA, et al.

Введение

Одной из важнейших задач эпидемиологии является выяснение особенностей распространения возбудителя инфекции среди населения и определение условий, необходимых как для реализации эпидемического процесса, так и профилактических мер против его развития [1,2]. Эпидемический процесс дифтерийной инфекции благодаря массовой вакцинации населения дифтерийным анатоксином претерпел существенные изменения. Они заключаются в отсутствии заболеваемости (единичные спорадические случаи) и в снижении плотности циркуляции Cd (tox⁺) среди населения. В этих условиях: бессимптомные носители Cd (tox⁺) возбудителя дифтерии играют основную роль в поддержании эпидпроцесса [3–5]. Поскольку единственным резервуаром инфекции является бессимптомное носительство Cd (tox⁺), то встает вопрос о дальнейшей судьбе Cd (tox⁺). Свидетельствует ли такая ситуация о затухании эпидемического процесса? Какова роль нетоксигенных Cd (tox⁻), постоянных спутников Cd (tox⁺), в развитии популяционных кинетических реакций, определяющих носительство? Ответы на эти вопросы можно получить, проведя анализ генетической структуры популяций Cd (tox⁺) и Cd (tox⁻) и кинетических реакций, связанных с перестройками этих популяций под давлением среды обитания, характеризующейся высокими показателями антитоксического иммунитета. В настоящее время во всем мире уделяется большое внимание исследованиям состава и функции микроорганизмов, вегетирующих в микробиотах человека [6–8]. Эти работы имеют важное значение, поскольку предоставляют новые сведения о понимании механизмов межмикробных взаимоотношений в норме при симбиогенезе и при патологических инфекционных состояниях [9–11]. Изучение состава и особенностей функционирования разных микробиотопов человека не представляется возможным без характеристики кинетических реакций, генетической изменчивости и гетерогенности, присущих микробным популяциям [12,13].

Популяционные характеристики микроорганизмов

Широкое распространение микроорганизмов в природных экологических системах свидетельствует об их исключительно важных функциях не только в целом для биосферы, но и для микроэкосистем, в том числе биотопов человека [6,12,13]. В существовании микробных сообществ не менее важную роль играют функциональные особенности специфических кинетических реакций отдельных популяций. Известно, что для бактерий, обладающих вегетативным способом размножения, под популяцией понимается совокупность микроорганизмов, происходящих из одного клона, которая в течение продолжительного времени занимает определенное пространство и которая частично или полностью отделена от соседних таких же совокупностей [13,14].

Сходство реакций, совместное реагирование на воздействие окружающей среды также являются характерными и необходимыми свойствами популяции. Генетически гомогенная популяция – клоновая культура, происшедшая в результате вегетативного размножения клетки, содержащей один геном [15]. Обычно культуры, циркулирующие в природе, или культуры, поддерживаемые путем пересевов на питательных средах, содержат в популяции целый ряд мутантных форм, определяющих гетерогенность популяций [15,16]. Следовательно, любая чистая культура – это гетерогенная генетически неоднородная популяция.

Складываясь из отдельных особей, популяции микроорганизмов существуют как самостоятельные биологические системы, обладающие свойствами, которые непосредственно не вытекают из свойств отдельных особей. В отличие от отдельных микробных клеток популяции способны к самоподдержанию своих свойств во времени и обладают потенциальной возможностью бессмертия. Популяции микроорганизмов являются элементарными живыми экологическими и эволюционными единицами [15].

Изучение динамики развития микробных популяций в экосистемах человека показало, что они (как и любая популяция в открытых экосистемах) реагируют на главные факторы среды: 1) изменение концентрации субстрата (трофический уровень); 2) изменение концентрации ингибитора (например, увеличение или снижение давления факторов иммунитета). Эти факторы заставляют популяцию включать разнообразные типы реагирования – от молекулярного до популяционного уровней. При этом популяция всегда выступает «как единое целое, как живая система», активно приспособляющаяся к изменяющимся условиям [15,16]. Анализ ДНК из микробиот человека показал, что примерно четвертая часть ее принадлежит вирусной ДНК. В большинстве это вирусы бактерий – бактериофаги, которых в среде обитания примерно в десять раз больше, чем бактериальных клеток. Следовательно, вирусы также играют важную роль как в биотопах (микроэкосистемах), так и в целом в микробиоме человека [6,17–19]. Бактерии и поражающие их многочисленные вирусы – бактериофаги совместно эволюционируют миллиарды лет [15]. Каждый бактериофаг умеет распознавать свою специфическую мишень на поверхности бактериальной клетки. Следовательно, вирусы (бактериофаги) глубоко вовлечены в эволюционные процессы, происходящие в микробных популяциях микробиома человека [15,18,19].

Симбионтные микроэкосистемы в ходе эволюции не только приспособились к условиям среды обитания, но и в свою очередь влияют на субстрат, т.е. на свое окружение. Одним из наиболее ярко выраженных таких факторов является аутостабилизация – фактор, ограничивающий (лимитирующий для симбионтов или ингибирующий для патогенов) развитие микробной

популяции [15,20]. По сравнению с другими сдерживающими рост популяции процессами этот фактор сохраняется на постоянном уровне или в пределах малых изменений своей величины.

Функционирование микробных популяций в открытых системах характеризуется сменой большого числа поколений. Это помогает объяснить динамику появления новых популяционных генетических структур, связанных с процессами мутации и отбора. Несмотря на редко происходящие во времени мутации, благодаря огромному количеству особей число мутантных форм в популяции может быть очень большим [13,15]. Любой ген в геноме микроорганизма может быть подвержен мутациям, поэтому в популяции всегда присутствуют мутантные формы различных типов – с повышенной или пониженной активностью функционирования, или «неактивные» мутанты [13,15,16].

Следовательно, в составе популяции всегда присутствует определенный «груз», состоящий из мутантных субпопуляций. Они менее приспособлены к росту в сложившихся заданных эволюцией обычных условиях. Однако при изменении последних эти мутанты могут получить преимущество: новая субпопуляция начинает доминировать, и это дает возможность старой популяции выжить в целом, перестроив свою структуру. Таким образом, гетерогенность популяции вносит свой вклад в ее способность лучше адаптироваться к меняющимся более сложным условиям среды [15,16,18].

К настоящему времени изучены основные закономерности процессов микроэволюции в открытых системах различного типа, в том числе и в микробиотопах человека [12–15].

Популяционные кинетические особенности коринебактерий

Коринебактерии (род *Corynebacterium*) – многочисленная группа грамположительных микроорганизмов, определяющаяся во всех открытых полостях человека: на слизистых носовой полости и ротоглотки, на поверхности кожи, уретры, вагины и в других биотопах человека. Род коринебактерий (*Corynebacterium*) входит в семейство *Corynebacteriaceae*, порядок *Actinomycetales*, и включает 88 видов, в основном это представители резидентных симбиотных видов различных биотопов [1,18,19,21].

В последние годы для характеристики таксономических признаков рода *Corynebacterium* были использованы методы генетики и молекулярной биологии, включающие определение нуклеотидного состава ДНК, гибридизацию нуклеиновых кислот, анализ нуклеотидных последовательностей в рибосомальных РНК [22], газожидкостную хроматографию химического состава клеточных стенок, жирных кислот [23], полный сиквенс генома бактериальной клетки [24], масс-спектрометрию [25]. Современные методы позволили получить новую информацию и характеристику о коринебактериях.

Являясь неотъемлемой частью экосистем человека, его микробиома, популяции коринебактерий вступают во взаимодействие как с макроорганизмом, так и с другими микроорганизмами. При этом коринебактерии реализуют ряд своих популяционных свойств: адгезию, колонизацию, питание, размножение, распространение, метабиотические, биохимические, иммунологические, сигнальные реакции и т.д. [19,21,26–29].

Наиболее значимыми и интересными среди видов *Corynebacterium* является вид *Corynebacterium diphtheriae*, в состав которого входят токсигенные *C. diphtheriae* (tox⁺), продуцирующие дифтерийный токсин, и нетоксигенные *C. diphtheriae* (tox⁻), которые токсин не синтезируют. Токсигенные Cd (tox⁺) вызывают острое инфекционное заболевание – дифтерию, этиологическим фактором которого является токсин [1]. Cd(tox⁺) были обнаружены в 1883 г. Клебсом, а в 1889г Лёффлер выделил чистую культуру Cd (tox⁺). Он же предположил, что заболевание дифтерией развивается вследствие выделения токсина («токсической субстанции»), во внешнюю среду в месте локализации (обычно ротоглотка) и распространяющегося с током крови по всему организму [3,18,19].

Усовершенствование методов бактериальной диагностики Cd (tox⁺) и одновременное определение их токсигенности позволило увидеть широкое распространение среди людей нетоксигенных коринебактерий дифтерии Cd (tox⁻). Выделяемые из зева здоровых и больных дифтерией Cd (tox⁻) были похожи, а иногда не отличались от Cd tox⁺. Оказалось, что по культуральным, морфологическим (гено- и фенотипическим) признакам, трофическому уровню, занимаемой нише обитания Cd (tox⁻) идентичны Cd (tox⁺) и справедливо по таксономическим признакам относятся к одному виду [18,19,28].

Единая видовая принадлежность Cd (tox⁻) и Cd (tox⁺) также подтверждается общей химической природой поверхностных антигенов клеточных стенок, о чем свидетельствуют перекрестные серологические и иммунологические реакции [28]. Выделение Cd (tox⁻) вместе с Cd (tox⁺) от одних и тех же больных дифтерией, от симптомных и бессимптомных носителей свидетельствует о наличии общей экологической ниши обитания, общем трофическом уровне, идентичных кинетических реакциях, и, наконец, присутствие общих коринефагов говорит об одной видовой популяционной структуре с наличием в ее составе субпопуляции Cd (tox⁺). Отличие Cd (tox⁻) от Cd (tox⁺) состоит лишь в том, что Cd (tox⁻) в реакциях *in vitro*, в тестах *in vivo* не выделяют токсин. Отсутствие даже следов токсина в популяциях Cd (tox⁻) показано и подтверждено многими исследователями [18,19].

В настоящее время известно, что способность синтезировать токсин детерминирована tox⁺ геном умеренного коринефага. Выдающийся генетик У. Хайтс в монографии «Генетика бактерий

и бактериофагов (М., Мир, 1965)» подчеркивал: «Остается только гадать, сколько раз мы несправедливо взваливали на бактерии грехи их вирусов». Внесение tox^+ гена в геном $\text{Cd}(\text{tox})$ не изменило остальную его схему [18,19]. «Роковая случайность», по словам М. Д. Крыловой (1976), превратила симбионтные $\text{Cd}(\text{tox})$ в «патогенные» $\text{Cd}(\text{tox}^+)$, в «возбудитель» дифтерии, в то время как кинетика популяций, все остальные признаки: генетические, морфологические, физиологические, антигенные, биологические свойства, питательный субстрат и ниша обитания, а также способ передачи и распространения среди людей, остались прежними, общими и идентичными как для $\text{Cd}(\text{tox})$, так для $\text{Cd}(\text{tox}^+)$.

Таким образом, синтез токсина $\text{Cd}(\text{tox}^+)$ есть проявление функции структурного гена tox^+ умеренного бактериального кориневируса, и только он (токсин) определяет этиологию заболевания дифтерией [18]. Только токсин, а не микробная клетка отвечает за клиническое проявление заболевания дифтерией. Носительство, то есть персистирование $\text{Cd}(\text{tox}^+)$, способно спровоцировать заболевание дифтерией и развитие эпидемического процесса [2,3,5].

Следовательно, возбудитель дифтерии – это пораженные умеренным фагом клетки $\text{Cd}(\text{tox})$, а продукт репликации вируса (токсин) оказался высоко токсичным для человека.

Феномен превращения под влиянием вирусного инфицирования нетоксигенных штаммов ($\text{Cd}(\text{tox})$) в лабораторных условиях (*in vitro*) в токсигенные ($\text{Cd}(\text{tox}^+)$) называли лизогенной конверсией. Токсин вырабатываемый штаммами-конвертантами не отличается от токсина диких штаммов $\text{Cd}(\text{tox}^+)$, распространенных в природе среди популяции людей [18,19]. В состав популяции $\text{Cd}(\text{tox})$ входят нетоксигенные и токсигенные особи. Точно также популяции кориневирусов состоят из вирусов, несущих и не несущих tox^+ ген.

Следовательно, в популяции $\text{Cd}(\text{tox})$ находится «некий груз» в виде субпопуляции $\text{Cd}(\text{tox}^+)$ [15,16]. При условиях в биотопах (носовой полости, ротоглотки, кожи и т.д.), соответствующих физиологической норме, т.е. симбиогенезу, преимущество в развитии получает популяция $\text{Cd}(\text{tox})$. При патологическом состоянии, например, воспалительных реакциях, преимущество на стороне $\text{Cd}(\text{tox}^+)$ и других патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Отсутствие или низкий уровень антитоксина в крови также способствует росту, развитию субпопуляции $\text{Cd}(\text{tox}^+)$ [2]. Хорошо известно, что антитоксический иммунитет защищает от заболевания дифтерией, нейтрализуя токсин, но не прекращает вегетации $\text{Cd}(\text{tox}^+)$ в биотопах. Как правило, при воспалительных патологических процессах в ротоглотке носительство $\text{Cd}(\text{tox}^+)$ принимает длительный характер [2,10,30].

Внесение кориневирусом гена tox^+ в симбионтную особь $\text{Cd}(\text{tox})$ изменило возможности и условия

протекания кинетических популяционных реакций для субпопуляции $\text{Cd}(\text{tox}^+)$ и для симбионтных популяций $\text{Cd}(\text{tox})$. Появление субпопуляции $\text{Cd}(\text{tox}^+)$ превратило симбиоз $\text{Cd}(\text{tox})$ с человеком в «агрессивный симбиоз» с ним же [15]. Образование субпопуляции ($\text{Cd}(\text{tox}^+)$) с новой комбинацией генома, ответственного за синтез токсичного белка, способствует видовому разнообразию популяции $\text{Cd}(\text{tox})$, повышая резистентность к неблагоприятным условиям внешней среды. $\text{Cd}(\text{tox})$ получает преимущество в развитии эволюционного движения. $\text{Cd}(\text{tox}^+)$, усиливая воспалительные патологические процессы в биотопе, продлевает колонизацию и циркуляцию $\text{Cd}(\text{tox}^+)$ и $\text{Cd}(\text{tox})$ среди людей.

Носительство $\text{Cd}(\text{tox})$ и $\text{Cd}(\text{tox}^+)$

Феномен носительства, т.е. циркуляции $\text{Cd}(\text{tox}^+)$ и $\text{Cd}(\text{tox})$ среди популяции людей, является эпидемиологически «важным и значимым» (Н. Л. Сухорукова, 1978). Большой вклад в изучение этого явления внесли отечественные эпидемиологи: Л. А. Фаворова (1988), Н. Л. Сухорукова (1979), М. Д. Крылова (1976), О. Н. Костюковская (1978), Н. Н. Костюкова (2018) и др.

Как отмечалось, $\text{Cd}(\text{tox}^+)$ и $\text{Cd}(\text{tox})$ широко распространены среди популяции людей. Они определяются во всех открытых полостях как здорового, так и больного человека [1–3,19]. Нос, глотка, уши и кожа колонизируются коринебактериями вместе с сопутствующей микрофлорой в сочетании со стафилококками, стрептококками, нейссериями и другими микроорганизмами. Плотность популяций в биотопах, особенно $\text{Cd}(\text{tox}^+)$, резко возрастает у людей с патологическим состоянием верхних дыхательных путей: у больных ангиной, назофарингитом, отитом, с патологией кожи и половых органов [1,2].

Носительство формируется путем передачи $\text{Cd}(\text{tox}, \text{tox}^+)$ от человека к человеку в основном воздушно-капельным путем. Причем, носительство $\text{Cd}(\text{tox}, \text{tox}^+)$ может иметь одиночный, спорадический характер, а может поражать целые коллективы, формируя очаги длительного носительства. Регистрация носителей не осуществляется, поэтому их количество неизвестно. Обычно выявление носителей $\text{Cd}(\text{tox}^+)$ проводится при регистрации заболевания дифтерией. Наблюдения, касающиеся соотношения больных и носителей $\text{Cd}(\text{tox}^+)$, показывают, что на одного больного приходится не менее десятков и более носителей, но значительная их часть остается не обнаруженной [2,3].

На популяционную динамику носительства $\text{Cd}(\text{tox}^+)$ и $\text{Cd}(\text{tox})$ влияет сезонность: носительство увеличивается в осенне-зимние месяцы. В этот период повышается общение детей и взрослых, возрастают простудно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей. При отсутствии патологии в ротоглотке и наличии защитного уровня антитоксического иммунитета циркуляция $\text{Cd}(\text{tox}^+)$ снижается, а $\text{Cd}(\text{tox})$ остается на прежнем уровне [2,3].

По словам Н. А. Сухоруковой (1977), «Создается впечатление о самостоятельной циркуляции среди людей нетоксигенных коринебактерий». В весенне-летнее время, когда уровень заболеваемости ОРЗ и ОРВИ, снижается, исчезают воспалительные процессы в верхних дыхательных путях, значительно уменьшается и циркуляция Cd (tox⁺) в коллективах детей и взрослых [2,3,19,27].

Бактериологические обследования и эпидемиологические наблюдения показали, что антитоксический иммунитет не является препятствием для циркуляции как Cd (tox⁺), так и Cd (tox) среди людей [1,2,18]. Наличие защитного уровня антитоксина в крови привитых не влияет на интенсивность передачи, плотность колонизации, длительность носительства, на «перемешивание» токсигенных и нетоксигенных, которое происходит как в детских, взрослых коллективах, так и при индивидуальных контактах [2].

Полученные и представленные отечественными эпидемиологами данные о циркуляции Cd (tox⁺) и Cd (tox) среди людей, подтверждают их общую видовую таксономическую принадлежность. Об этом, как отмечалось, также свидетельствуют общие биотопы, единый субстрат, идентичные способы распространения. Перестройка структуры гетерогенной популяции Cd (tox) и субпопуляции Cd (tox⁺) во многом зависит от физиологического состояния биотопа. При патологических воспалительных процессах, при нарушении симбиогенеза, преимущество роста получают Cd (tox⁺). При физиологически здоровом, нормальном состоянии – превалируют Cd (tox).

В настоящее время наблюдается преимущественная циркуляция Cd (tox). Она не зависит ни от факторов, определяющих процесс носительства Cd (tox⁺), ни от условий, формирующих развитие эпидемического процесса дифтерийной инфекции. Носительство Cd (tox) осуществляется обычно в здоровых коллективах людей, ротоглотка которых соответствует физиологической норме. Такое состояние симбиоза формируется кинетическими популяционными реакциями с участием метаболитов симбионтов Cd (tox), которые отвечают за процессы популяционной аутостабилизации. Положительная роль метаболитов Cd (tox) в развитии и поддержании симбионтов межмикробных взаимоотношений на слизистых оболочках предполагает их использование в профилактических и лечебных целях для ликвидации микробного дисбиоза, воспалительных процессов, восстановления реакций иммунного гомеостаза и снижения плотности циркуляции Cd (tox⁺) до минимальных уровней [23,30].

Таким образом, при отсутствии условий, способствующих возникновению и развитию заболевания дифтерией (высокий уровень антитоксического иммунитета, низкая плотность циркуляции Cd (tox⁺)), основными движущими силами распространения дифтерийной инфекции остаются

только природные и социально-экономические факторы [3,27]. Высокая плотность и теснота общения населения особенно в городе, а также, способствующие этому частые вирусные инфекции стимулируют и увеличивают носительство Cd (tox⁺).

Метаболиты Cd (tox) – модуляторы симбиогенеза

Микробы-симбионты формируют микробиологические системы с помощью кинетических реакций симбиоза [10,15]. Они принимают самое непосредственное участие в регулировании многих физиологических реакций и процессов, происходящих как в биотопе, так и в организме человека [9,11,31–33].

Одной из важнейших функций симбионтов бактерий является участие их в системе мукозального иммунитета слизистых открытых полостей (MALT – англ. mucosa-associated lymphoid tissue – мукозоассоциированная лимфоидная ткань), в носовой полости, в ротоглотке, и т.д. [11,21,34]. Это обусловлено тем, что подавляющее большинство иммунных ответов происходит именно в барьерных тканях, которые находятся под непрерывной антигенной нагрузкой микроорганизмов, которые, проникая из внешней среды, постоянно или транзитивно здесь персистируют. Изменение структуры и состава микроорганизмов в биотопе приводит к нарушению микробной экологии [9,35,36]. Микробный дисбиоз характеризуется метабиотическими сдвигами, срывом толерантности, нарушением защитных и компенсаторных механизмов, приводящих к иммунологическим отклонениям [34]. В здоровом организме при подобном нарушении моментально включается иммуно-воспалительный механизм, направленный на быстрое подавление патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (в том числе Cd (tox⁺)). В здоровом организме даже при развитии фазы острого воспаления столь же быстро наступает коррекция воспаления – противовоспаление [36,37].

Нарушение симбиоза в биотопах, функционирующих со сниженной иммунорезистентностью, провоцирует частые ОРЗ, ОРВИ с последующим формированием не только процессов длительного носительства Cd (tox⁺) и других патогенов, но и патологических осложнений в ЛОР-органах и в бронхолегочной системе [10,30].

Постоянство состава микробной структуры в здоровом биотопе, как отмечалось, осуществляется с помощью эпителиальных клеток MALT, которые активируются через образно-распознающие рецепторы [34]. Здесь синтезируются специфические молекулы IgA, которые, проходя через эпителий, присоединяют молекулу белка и превращаются в секреторные антитела. Формирование местной толерантности к симбиотным микробам является защитной реакцией организма [9,10].

Стабильное состояние симбиоза и иммунологической толерантности достигается многократными повторными контактами клеток MALT

с метаболитами симбионтных бактерий (в том числе с метаболитами Cd (tox)) – аутостабилизаторами и регуляторами роста микробных популяций [15,20,28].

Нарушение симбиоза различными дисбиотическими факторами приводит к перестройке микробных популяционных структур. Так, качественные изменения субстрата при воспалительных процессах способствуют преимущественному количественному росту субпопуляции Cd (tox⁺). Формируется носительство Cd (tox⁺). Длительное персистирование Cd (tox⁺) в ротоглотке провоцирует полиоргannую патологию, хроническое воспаление, повышение проницаемости MALT для дифтерийного токсина, а следовательно, при отсутствии антитоксических антител, возможности реализации заболевания дифтерией и развития эпидемического процесса [2,3].

Современные знания и представления о популяционных процессах, ответственных за функциональное превосходство популяций симбионтных бактерий над патогенами, позволяет использовать их метаболиты в профилактических и терапевтических целях для управления системой симбиогенеза в микробиотах человека [15]. Так, с помощью метаболитов симбионтных Cd (tox) можно перестроить патологическую динамику развития субпопуляции Cd (tox⁺) или других патогенов на кинетические процессы симбиоза [28]. Иммунный ответ организма на метаболиты Cd (tox), отражает ответ эволюционно сформировавшийся и закрепленный преимущественной циркуляцией в открытых экосистемах людей популяции симбионтных Cd (tox) [38].

Перестройка популяции в сторону доминирования особей Cd (tox) снижает процесс интенсивного носительства и циркуляции Cd (tox⁺). Возможности для реализации эпидемического процесса дифтерийной инфекции уменьшаются или совсем отсутствуют. В этой ситуации основной движущей силой для возобновления и массового носительства Cd (tox⁺), а следовательно, скрытого течения эпидпроцесса, остаются (как уже отмечалось) только природные и социально-экономические факторы [3,27]. Это: глобальные природные катаклизмы, стремительная урбанизация, тесные и частые контакты городского населения в общественных учреждениях, в транспорте, при авиаперелетах. Миграционные потоки увеличивают контагиозность и ареал циркуляции Cd (tox⁺). Высокий уровень заболевания вирусными инфекциями также провоцирует патологические воспалительные процессы в ЛОР-органах и нарушение микробного симбиогенеза в биотопах. Очевидно, что такая ситуация способствует преимущественному персистированию Cd (tox⁺) и других патогенных и условно-патогенных бактерий. В этих условиях субпопуляция Cd (tox⁺) получает преимущество для выживания и распространения среди населения.

Таким образом, в настоящее время основной задачей эпидемиологов является обоснование

и проведение мероприятий, которые ограничивают циркуляцию Cd (tox⁺) и не поддерживают возможности развития эпидпроцесса [2,3].

Известно, что длительное носительство Cd (tox⁺) протекает на уровне высоких и гипервысоких защитных титров антитоксических антител в крови и при хроническом воспалительном состоянии слизистых ротоглотки [28,38]. Санация антибиотиками и антисептиками не предотвращает длительного и рецидивирующего носительства Cd (tox⁺). Для лечения носителей был разработан и предложен препарат-метабиотик, состоящий из структурных компонентов клеточной стенки симбионтных Cd (tox) – препарат Кодивак. Это пептидогликан клеточных стенок, который был предназначен для лечения длительных носителей Cd (tox⁺) и носителей реконвалесцентов. Курс лечения состоял из подкожного введения препарата в дозах, соответствующих возрасту. Клиническое, бактериологическое, иммунологическое обследование было проведено в том числе у 40 взрослых – длительных носителей Cd (tox⁺). Определение численности субпопуляций лимфоцитов проводили с помощью моноклональных антител методом непрямой иммунофлюоресценции и согласно методическим указаниям «Доклиническая и клиническая оценка иммуномодулирующего действия вакцинных препаратов» [38].

До лечения в крови длительных носителей Cd (tox⁺) с патологией ЛОР-органов выявлены индивидуальные отклонения в содержании лимфоцитов по сравнению с содержанием популяций этих же клеток в крови здоровых лиц. После лечения у всех носителей прекратилось выделение Cd (tox⁺), а состояние ротоглотки стало соответствовать физиологической норме. Введение Кодивак длительным носителям Cd (tox⁺) способствовало оптимальному синтезу и содержанию у них субпопуляций лимфоцитов. Показатели поствакцинального соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров (CD4 и CD8) соответствовали показателям физиологической нормы, т.е. доминирования поствакцинальной иммуносупрессии не наблюдалось. Все обследованные 40 человек в зависимости от исходных показателей были разделены на три группы. В первую группу вошли носители с низким исходным содержанием лимфоцитов, во вторую – с высоким, и в третью – с показателями содержания лимфоцитов, соответствующих норме.

Полученные результаты свидетельствовали об избирательном иммуномодулирующем воздействии метабиотика на иммунную систему человека. Показатели содержания лимфоцитов находились в прямой зависимости от исходного иммунного статуса. Так, при низкой исходной концентрации наблюдается стимуляция их содержания, при высокой – снижение, при концентрации, соответствующей норме, содержание лимфоцитов не менялось. Следовательно, можно говорить об иммунологической безвредности препарата

и его иммуномодулирующих, иммунокорректирующих, аутостабилизирующих свойствах. У всех носителей прекратилось выделение Cd (tox⁺), подтвержденное бактериологическим анализом, а состояние ротоглотки соответствовало физиологической норме [38].

Таким образом, после лечения метабиотическим препаратом из Cd(tox⁻) наблюдается положительный saniрующий эффект: прекращение выделения Cd (tox⁺), исчезновение микродисбиотических и хронических воспалительных процессов.

Полученные результаты подтверждают возможность использования метабиотического препарата Кодивак: 1) для санации длительных носителей Cd (tox⁺); 2) в терапевтических и профилактических целях, в коллективах риска по заболеваемости ОРЗ и ОРВИ; 3) вместе с малой дозой дифтерийного анатоксина для профилактики дифтерии и носительства Cd (tox⁺); 4) в качестве иммуномодулирующего средства для восстановления микросимбиогенеза в биотопах верхних дыхательных путей.

Заключение

Представлены сведения научной литературы и результаты собственных авторских исследований об особенностях популяционного взаимодействия *C. diphtheriae* со средой обитания в биотопах человека. Показано, что решение проблемы носительства Cd (tox⁺) – движущей силы эпидемического процесса дифтерийной инфекции, не может быть осуществлено без понимания особенностей генетической, кинетической перестройки популяции Cd (tox⁻) и ее субпопуляции Cd (tox⁺). Гетерогенность популяции симбионтов Cd (tox⁻), в составе которой функционирует субпопуляция токсигенных Cd (tox⁺), при воздействии неблагоприятных факторов среды (патологические воспалительные процессы в ротоглотке или отсутствие антитоксического иммунитета) способствует преимуществу

в развитии субпопуляции Cd (tox⁺), в то время как симбионты Cd (tox⁻) с помощью метаболитов – аутостабилизаторов для своего развития формируют функционирование микробиологических систем симбиоза. Использование метабиотического препарата из Cd (tox⁻) Кодивак позволяет добиться симбионтных отношений, т.е. отсутствия воспалительных процессов в биотопах ЛОР-органов, оптимального уровня циркуляции среди людей Cd (tox⁻) и минимального Cd (tox⁺). Проведение подобных мероприятий будет поддерживать стойкое эпидемиологическое благополучие в отношении дифтерийной инфекции, а также способствовать снижению уровня заболеваемости ОРЗ и ОРВИ.

Однако до последнего времени кинетические популяционные вопросы, относящиеся к микробам симбионтам, рассматривались и изучались в медицинской микробиологии мало, в то время как, только опираясь на эволюционные законы популяционного развития симбиоза в открытых экосистемах человека, можно осознать неправомерность постановки вопроса борьбы с дифтерийным бактерионосительством путем иррадикации возбудителя дифтерии – Cd (tox⁺) [5]. Уничтожение «паразита Cd (tox⁺)» приведет к гибели всей популяции Cd (tox⁻), к нарушению симбионтных отношений в микробиотопах человека, формированию популяционного взрыва и появлению новых патогенов, против которых у организма еще не выработалась активной защиты.

Поэтому при разработке стратегии борьбы с токсигенными Cd (tox⁺) необходимо учитывать общие популяционные кинетические реакции симбионтной популяции Cd (tox⁻) и ее субпопуляции Cd (tox⁺). Наиболее перспективным является снижение роста субпопуляции Cd (tox⁺) при помощи метаболитов – аутостабилизаторов развития симбиоза в биотопах людей, а следовательно, сведение носительства Cd tox⁺ и заболеваемости дифтерией до единичных случаев.

Литература

1. Фаворова Л. А., Астафьева А. В. Корженкова М. П. и др. Дифтерия. М., Медицина, 1988.
2. Сухорукова Н. Л. Эпидемиологическая оценка дифтерийной инфекции в условиях высокого уровня противодифтерийного иммунитета. Автореф. дисс. докт. мед. наук, М., 1979.
3. Костюковская О. Н. Эволюция эпидемического процесса дифтерии и судьба возбудителя при циркуляции среди иммунного населения. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Киев. 1978.
4. Максимова Н. М., Якимов Т. Н., Маркина С. С. и др. Дифтерия в России в 21 веке. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика, 2017; 16: 5(96): 4–15.
5. Костюкова Н. Н., Бехало В. А. Дифтерийное бактерионосительство. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018, 17(5):60–70.
6. Суворов А. Н. Мир микробов и человек // Природа. 2015. №5. С. 11–19.
7. Cresci G.A., Bawden E. The Gut Microbiome: What we do and don't know // Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2015. Vol. 30 (6). P. 734–746.
8. Чаплин А. В., Ребриков Д. В., Болдырева М. Н. Микробиом человека // Вестник РГМУ. 2017. №2. С. 5–13.
9. Бондаренко В. М. Метаболитные пробиотики: механизмы терапевтического эффекта при микробиологических нарушениях. Consilium Medicum. 2005. №7. с. 437–443.
10. Бондаренко В. М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации. Тверь. 2011. 88 с.
11. El Aidy S., Dinan T. G. Cryan J.F. Gut Microbiota: The Conductor of the Orchestra of Immune-Neuroendocrine Communication // Clin Ther. 2015. Vol. 37 (5). P. 954–967.
12. Майр Э. Популяционные виды, эволюция. М., 1974, 40 с.
13. Тимофеев-Ресовский Н. В., Яблоков А. В., Готов Н. В. Очерк учения о популяции. М., 1973. 277 с.
14. Одум Ю. Основы экологии. М., 1975. 740 с.
15. Печуркин Н. С. Популяционная микробиология. Новосибирск. Издательство «Наука». 1978.
16. Н. В. Тимофеев-Ресовский Н. В. Судьба мутаций в популяции. Вестн АН. 1967, №12, С. 7.
17. Суворов А. Н. Микробиота детей. Природа. 2011. №8. С. 14–21.
18. Маянский А. Н. Патогенетическая микробиология: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2006. – 518 с.
19. Крылова М. Д. Дифтерийная инфекция. М. Изд-во Медицина, 1976, 214 с.
20. Иерусалимский Н. Д., Неронов Н. М. Количественная зависимость между концентрацией продуктов обмена и скоростью роста микроорганизмов. Докл. АН СССР, 1965, т. 161, №6, с. 1437.

21. Гладышева И. В., Черкасов С. В. Роль биологических свойств коринебактерий в ассоциативном симбиозе. Журн. микробиол., 2015, №4, С. 9–17.
22. Khamis A., Raoult D., La Scola B. rpo B gene sequencing for identification of *Corynebacterium* species. J. Clin. Microbiol. 2004, 42 (9): 3925–3931.
23. Coyle M.B., Minshew B.H., Bland J.A., Hsu P.C. Erythromycin and clindamycin resistance in *Corynebacterium diphtheriae* from skin lesion. Antimicrob. Agents. Chemother. 1979, 16: 525–527.
24. Trost E., Al-Dilaimi A., Papavasiliou P. et al. Comparative analysis of two complete *Corynebacterium ulcerans* genomes and detection of candidate virulence factors. BMC Genomics. 2011, 12: 383.
25. Alatoon A.A., Cazanave C.J., Cunningham S.A. et al. Identification of non-diphtheriae *Corynebacterium* by use of matrixassistedlaser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. J. Clin. Microbiol. 2012, 50: 160–163.
26. Костюкова Н. Н. Уроки дифтерии. Журн. микробиол., 1999, №2, с. 92–96.
27. Белов А. Б. Дифтерия: уроки прошлых эпидемий и перспективы контроля эпидемического процесса. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2012, №5 (68), с. 12–19.
28. Шмелева Е. А. Биологическая функция клеточных стенок *C. diphtheriae* и научно-производственная разработка иммуномодулирующего препарата Кодивак. Автореф. дисс.докт. биол. наук. М., 1991.
29. Гиляров А. М. Эволюция на уровне экосистем. // «Ж. общ. биол», 1973, т. 34, №1, С. 13–20.
30. Маянский А. Н., Маянский Н.А., Заславская М.И. Нуклеарный фактор кВ и воспаление //Цитокины и воспаление. 2007. №6 (2). С. 3–9.
31. Harmsen H.J., Goffau M. C. The Human Gut Microbiota // Adv Exp Med Biol. 2016. Vol.902. P.95–108.
32. Lin L., Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases//BMC Immunology. 2017. Vol 18. P.2.
33. Mu C., Yang Y., Zhu W. Crosstalk Between The Immune Receptors and Gut Microbiota //Curr Protein Pept Sci. 2015. Vol. 16 (7). P. 622–631.
34. Козлов И. Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия. /ПМЖ. 2018. №8 (1). С. 19–27.
35. Littman D.R., Pamer E.G. Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses //Cell Host Microbe. 2011. Vol. 10 (4). P. 311–323.
36. Belkaid Y., Harrison O.J. Homeostatic immunity and the microbiota // Immunity. 2017. Vol. 46 (4). P. 562–576.
37. Min YW., Rhee P.L. The Role of Microbiota on the Gut Immunology // ClinTher. 2015. Vol. 37 (5). P. 968–975.
38. Шмелева Е. А., Вершинин А. Е., Андина С. С. Метабиотический препарат из симбионтных коринебактерий: профилактика и лечение. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (3):59–66.

References

1. Favorova LA, Astafeva AV, Korzhenkova MP, et al. Diphtheria. Medicine. 1988.
2. Sukhorukova NL. Epidemiological assessment of diphtheria infection in conditions of a high level of antidiphtheria immunity. Diss. doc. of medical sciences. 1979.
3. Kostyukovskaya ON. To the question of the role of non-toxigenic diphtheria bacilli in the occurrence of diseases of the upper respiratory tract. Childhood infections. Health. 1978; (8):60–71.
4. Maksimova NM, Yakimova TN, Markina SS. Diphtheria in Russia in the 21st century. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2017; 16:5(96):4–15.
5. Kostyukova NN, Bekhalo VA. Diphtheria bacteriocarrier. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17(5): 60–70.
6. Suvorov AN. The world of microbes and man. Nature. 2015. (5): 11–19.
7. Cresci GA, Bawden E. The Gut Microbiome: What we do and don't know. Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2015; 30(6):734–746.
8. Chaplin AV, Rebrikov DV, Boldyreva MN. Human microbiome. Bulletin of RSMU. 2017; (2):5–13.
9. Bondarenko VM. Metabolic probiotics: mechanisms of therapeutic effect in microecological disorders. Consilium Medicum. 2005; (7):437–443.
10. Bondarenko VM. The role of opportunistic bacteria in chronic inflammatory processes of various localization. Tver. 2011; 88.
11. El Aidy S., Dinan TG, Cryan J.F. Gut Microbiota: The Conductor I the Orchestra of Immune-Neuroendocrine Communication. ClinTher. 2015; 37(5):954–967.
12. Mayr E. Population species. Evolution. M. 1974; 40.
13. Timofeev-Resovsky NV, Yablokov AV, Glotov NV. Essay on the doctrine of the population. M. 1973; 277.
14. Odum Yu. Fundamentals of Ecology. M. 1975; 740.
15. Pechurkin NS. Population Microbiology. Novosibirsk. Publishing house «Science». 1978.
16. Timofeev-Resovsky NV. The fate of mutations in a population. Vestnik AN. 1967; (12): 7.
17. Suvorov AN. Microbiota of Children. Nature. 2011; (8):14–21.
18. Mayansky AN. Pathogenetic Microbiology: textbook for the system of postgraduate professional education of doctors. Nizhny Novgorod: Publishing house of NGMA, 2006; 518.
19. Krylova MD. Diphtheria infection. M. Publishing House of Medicine. 1976; 214.
20. Jerusalem NJ, Neronov NM. Quantitative relationship between the concentration of metabolic products and the growth rate of microorganisms. Report. Academy of Sciences of the USSR. 1965; 161(6):1437.
21. Gladysheva IV, Cherkasov SV. The role of biological properties of corynebacteria in associative symbiosis. Journal. microbiol. 2015; (4):9–17.
22. Khamis A., Raoult D., La Scola B. rpo B gene sequencing for identification of *Corynebacterium* species. J.Clin. microbiol. 2004; 42(9):3925–3931.
23. Coyle MB, Minshew BH, Bland JA, Hsu PC. Erythromycin and clindamycin resistance in *Corynebacterium diphtheriae* from skin lesion. Antimicrob. agents. Chemother. 1979; 16:525–527.
24. Trost E., Al-Dilaimi A, Papavasiliou P, et al. Comparative analysis of two complete *Corynebacterium ulcerans* genomes and detection of candidate virulence factors. BMC Genomics. 2011; 12:383.
25. Alatoon AA, Cazanave CJ, Cunningham SA, et al. Identification of non-diphtheriae *Corynebacterium* by use of matrixassistedlaser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. J.Clin. microbiol. 2012; 50:160–163.
26. Kostyukova NN. Diphtheria lessons. Journal. microbiol. 1999; 2:92–96.
27. Belov AB. Diphtheria: lessons learned from past epidemics and perspectives on epidemic control. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2012; 5(68):12–19.
28. Shmeleva EA. Biological function of *C. diphtheriae* cell walls and research and production development of the immunomodulatory drug Kodivac. Diss.doc. biol. sciences. M. 1991.
29. Gilyarov AM. Evolution at the level of ecosystems. Journal of common biol. 1973; 34(1):13–20.
30. Mayansky AN, Mayansky NA, Zaslavskaya MI. Nuclear factor kV and inflammation. Cytokines and inflammation. 2007; 6(2):3–9.
31. Harmsen HJ, Goffau MC. The Human Gut Microbiota. Adv Exp Med Biol. 2016; 902:95–108.
32. Lin L, Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. BMC Immunology. 2017; 8:2.
33. Mu C, Yang Y, Zhu W. Crosstalk between the Immune Receptors and Gut Microbiota. Curr Protein Pept Sci. 2015; 16(7):622–631.
34. Kozlov IG. Microbiota, mucosal immunity and antibiotics: subtleties of interaction. RMZ. 2018; 8(1):19–27.
35. Littman DR, Pamer EG. Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses. Cell Host Microbe. 2011; 10(4):311–323.
36. Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic immunity and the microbiota. Immunity. 2017; 46(4):562–576.
37. Min YW, Rhee PL. The Role of Microbiota on the Gut Immunology. ClinTher. 2015; 37(5):968–975.
38. Shmeleva EA, Vershinin AE, Andina SS. Metabiotic preparation from symbiotic corynebacteria: prevention and treatment. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019; 18(3):59–66.

Об авторах

- **Елена Александровна Шмелева** – д. б. н., профессор, главный научный сотрудник, ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва. +7 (985) 226-9360, elena.a.shmeleva@mail.ru.
- **Александра Вадимовна Мелехова** – к. б. н., старший научный сотрудник, ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва. +7 (495) 452-18-14.
- **Алла Васильевна Сафронова** – к. м. н., старший научный сотрудник, ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва. +7 (495) 452-18-14.

Поступила: 13.11.2022. Принята к печати: 18.01.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Elena A. Shmeleva** – Dr. Sci. (Bio.), professor, chief researcher, Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russia. +7 (985) 226-9360, elena.a.shmeleva@mail.ru.
- **Alexandra V. Melekhova** – Cand. Sci. (Bio.), senior researcher, Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russia. +7 (495) 452-18-14.
- **Alla V. Saphronova** – Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russia. +7 (495) 452-18-14.

Received: 13.11.2022. Accepted: 18.01.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.