

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-59-66>

Метабиотический препарат из симбионтных коринебактерий: профилактика и лечение

Е. А. Шмелева*, А. Е. Вершинин, С. С. Андина

ФБУН МНИИЭМ им Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва

Резюме

Актуальность. Острые респираторные заболевания (ОРЗ) занимают лидирующее положение в инфекционной патологии. У пациентов, часто болеющих ОРЗ в большинстве случаев имеет место ЛОР-патология на фоне иммунодефицитных состояний. Таким заболеваниям часто подвержены большие коллективы людей. Возбудителями таких заболеваний, как правило, являются патогенные и условно-патогенные микроорганизмы. Для решения этой проблемы были предложены лечебные вакцины-иммуномодуляторы. Цель таких препаратов усилить специфическую резистентность к большому количеству условно-патогенных микроорганизмов. **Цель работы** – показать профилактическую, терапевтическую эффективность и иммунологическую безопасность метабиотического препарата из симбионтных коринебактерий. **Материалы и методы.** В работе использовался препарат Кодивак – структурный компонент клеточной стенки симбионтных коринебактерий *C. d* (tox -). В исследовании на длительных бактерионосителях *Cd* tox+ изучены терапевтическая эффективность и иммуномодулирующая безопасность в сравнении с некоторыми вакцинными препаратами. **Результаты и обсуждение.** У всех носителей, прошедших курс лечения препаратом Кодивак, прекратилось выделение *Cd* tox+, подтвержденное бактериологическим анализом, а состояние ротоглотки соответствовало физиологической норме. Определены количественные показатели содержания лимфоцитов в крови длительных носителей *Cd* tox+ до проведения курса лечения Кодивак и после. Показано избирательное иммунокорректирующее воздействие Кодивак на иммунную систему человека. Сравнительный анализ поствакцинальных изменений в численности иммунокомпетентных клеток у пациентов, иммунизированных разными вакцинами показал, что препараты, содержащие в своем составе антигены, отвечающие за патогенность, стимулируют на определенном этапе состояние иммунодефицита. В то время как Кодивак не вызывает значительных отклонений в составе субпопуляции лимфоцитов от показателей физиологической нормы. **Выводы.** Полученные результаты подтверждают возможность и необходимость использования препарата Кодивак не только для санации длительных носителей, но и в терапевтических и профилактических целях в коллективах риска по заболеваемости ОРЗ микробной и вирусной этиологии а также в качестве неспецифического иммуномодулирующего средства для восстановления микросимбиогенеза в биотопе верхних дыхательных путей.

Ключевые слова: бактериальные вакцины, метабиотик, симбионтные коринебактерии, иммунологическая безвредность, терапевтическая эффективность.

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: 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. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-59-66>.

Metabiotic Medicine of Symbiotic Corynebacteria: Prevention, Treatment and Immunological Safety

E. A. Shmeleva**, A. E. Vershinin, S. S. Andina

Abstract

Relevance. Acute respiratory diseases (ARD) occupy a leading position in infectious pathology. Patients who often suffer from the acute respiratory diseases, in most cases have an ENT pathology against the background of immunodeficiency state. Large groups of people are often affected by such diseases. As a rule, the causative agents of such diseases are pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms. To solve this problem, therapeutic immunomodulatory vaccines have been proposed. The goal of such drugs is to enhance specific resistance to a large number of conditionally pathogenic microorganisms. **Aims.** The purpose of this work is to demonstrate the prophylactic, therapeutic efficacy and immunomodulating safety of a metabiotic preparation produced from symbiotic corynebacteria. **Materials and methods.** A medicine Kodivak, a structural component of the cell wall of the symbiotic corynebacterium (*Corynebacterium diphtheriae* (tox +)) was used in the work. The study on long term *Cd* tox + bacteria carriers examined the therapeutic efficacy as well as immunomodulating safety of Kodivak compared with some vaccines. **Results and discussion.** All carriers who have undergone the treatment with Kodivak stopped the release of *Cd* tox +, which was confirmed by a bacteriological analysis, and the condition of the oropharynx corresponded to the physiological norm. The quantitative indicators of the content of lymphocytes in the blood of the long-term carriers of *C. diphtheriae* tox + were determined before and

* Для переписки: Шмелёва Елена Александровна, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник МНИИЭМ им Г. Н. Габричевского, 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 of Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov st., Moscow 125212 Russia. +7 (985) 226-9360, elena.a.shmeleva@mail.ru. ©Shmeleva EA et al.

after the course of treatment with Kodivak. Selective immunocorrecting effect of Kodivak on the human immune system is shown. A comparative analysis of post-vaccination changes in the number of immunocompetent cells of patients immunized with different vaccines showed that medicines containing antigens that are responsible for pathogenicity stimulate the state of immunodeficiency at a certain stage. While Kodivak does not cause significant deviations in the composition of the subpopulation of lymphocytes from the physiological norm. **Conclusions.** The findings confirm the possibility and necessity of using Kodivak not only for the rehabilitation of long-term carriers, but also both for therapeutic and prophylactic purposes in the risk groups of ARD morbidity of microbial and viral etiology as well as a nonspecific immunomodulating agent for the restoration of microsymbiogenesis in the upper respiratory tract biotopes.

Key words: bacterial vaccines, metabiotic, symbiotic corynebacteria, immunological safety, therapeutic efficacy

No conflict of interest to declare.

For citation: Shmeleva EA, Vershinin AE, Andina SS. Metabiotic Medicine of Symbiotic Corynebacteria: Prevention, Treatment and Immunological Safety. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (3): 59–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-59-66>.

Введение

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) занимают ведущее место в инфекционной патологии. У пациентов, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями, в большинстве случаев имеет место ЛОР-патология на фоне иммунодефицитных состояний. Это тонзиллиты, риносинуситы, фарингиты, ларингиты, отиты. В развитии этих заболеваний непосредственно участвуют местные структуры – миндалины, лимфоидная ткань, ассоциированные со слизистыми оболочками верхних дыхательных путей и системой местного (мукозального) иммунитета. Таким заболеваниям часто подвержены большие коллективы людей. Эти больные составляют группу риска по развитию бронхолегочных и отоларингологических заболеваний, нуждаются в адекватной реабилитации в период реконвалесценции и в своевременной профилактике повторных заболеваний. Возбудителями заболеваний, связанных с ЛОР-патологией, как правило, являются патогенные или условно-патогенные микроорганизмы [1,2]. Современный молекулярно-генетический подход к идентификации микробных клеток в различных биотопах человека, выявил, что их содержание невероятно велико [3–9]. В здоровом организме существует и размножается большое количество разнообразных видов микробов и вирусов, причем люди не испытывают от этого никакого неудобства. Постоянно обитающие в открытых полостях человека микробные сообщества являются жизненно важным фактором, поскольку их представители вовлекаются в синтез и деградацию как собственных субстанций, так и макроорганизма, и вносят значительный положительный вклад в физиологию человека, а их функциональное и структурное единство так велико, что обычно рассматривается как «единый организм» [4,10–12].

Нормально функционирующие микрэкосистемы человека, как правило, имеют сбалансированный набор многих видов микроорганизмов, которые находятся в состоянии симбиогенеза. Результирующая кинетика продукции метаболитов

в таких экосистемах близка к нулю [10]. Но если происходят изменения в окружающей среде (отрицательное антропогенное давление, длительное и бесконтрольное применение антибиотиков, массивная транслокация патогенов из внешней среды, снижение иммунологической резистентности), то система выводится из стационарного состояния, происходят изменения в структуре микроорганизмов, смена одного вида другим с увеличением численности отдельных популяций [10]. Преимущество обычно получают более агрессивные с набором патогенных свойств возбудители инфекционных заболеваний. Это, как правило, возбудители респираторных инфекций органов дыхания (особенно у часто болеющих ОРЗ детей), а также хронические рецидивирующие воспалительные заболевания [13,14].

Для решения этой проблемы были предложены лечебные вакцины – иммуномодуляторы [13,15–17]. Цель таких препаратов усилить специфическую резистентность к большому количеству условно-патогенных микроорганизмов, поэтому число штаммов, из которых готовят вакцины, может быть достаточно велико (ИРС-19, Имудон и др.). Есть препараты, которые содержат отдельные компоненты клетки, например, рибосомы (Рибомунил) или другие фракции микроорганизмов (табл. 1).

Большинство лечебных вакцин представляют собой лизаты целых клеток условно-патогенных бактерий. Комплексные вакцины повышают устойчивость одновременно к нескольким видам инфекций. Это происходит за счет большого количества специфических антигенов и общих – неспецифических, как правило, адьювантного действия (липидные и полисахаридные фракции) [16]. Сила иммунного ответа таких вакцин зависит от особенностей их антигенов и ответных реакций иммунокомпетентных клеток. Механизм действия многокомпонентных вакцин – лизатов изучен недостаточно. Исключение составляет – вакцина Иммуновак ВП-4 [13,15,17].

В основе механизмов действия бактериальных иммуномодуляторов лежит активация одновременно

Таблица 1. Лечебные препараты – иммуномодуляторы
Table 1. Medicinal preparations - immunomodulators

| Препараты Preparations | Микроорганизмы, входящие в состав препаратов Microorganisms that are part of the preparations | Способ введения Mode of administration | Профилактика и лечение инфекционных заболеваний Prevention and treatment of infectious diseases |
|--|--|---|---|
| Бронхо-Мунал лиофилизат Broncho-Munal lyophilisate | <i>Str. pneumonia</i> , <i>H. influenza</i> , <i>Str. vindans</i> , <i>Str. pyogenes</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. ozaenae</i> (8 возбудителей) | 10 капсул в день, 3 месяца 10 capsules per day, 3 months | <p>Все иммунотерапевтические препараты являются иммуномодуляторами, так как влияют на функции иммунной системы. Применяются при острых и хронических воспалительных заболеваниях органов дыхания. Их назначают при ринитах, фарингитах, при частых респираторных инфекциях, бронхитах, рецидивирующих инфекциях бронхолегочного аппарата и т.д.</p> <p>All immunotherapeutic preparations are immunomodulators, since affect the function of the immune system. Used for acute and chronic inflammatory respiratory diseases. They are prescribed for rhinitis, pharyngitis, frequent respiratory infections, bronchitis, recurrent infections of the broncho-pulmonary apparatus, etc.</p> |
| ИРС-19 лизат IRS-19 lysate | <i>Streptococcus</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>K. pneumonia</i> , <i>Gaffya tetragena</i> , <i>Moraxella</i> , <i>H. influenza</i> , <i>Diplococcus pneumonia</i> . (19 бактерий) | Интраназально, 2–5 впрыскиваний в сутки Intranasal, 2–5 injections per day | |
| Имудон лиофилизат Imudon lyophilisate | <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. lactis</i> , <i>Str. pyogenes</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Str. sanglus</i> , <i>S. aureus</i> , <i>K.pneumonia</i> , <i>Corynebacterium pseudodiphtheriae</i> , <i>Fusiformis fusiformis</i> , <i>Candida albicans</i> | В таблетках, каждый день Pills, every day | |
| Иммуновак - ВП-4 лиофилизат Immunovak - VP-4 lyophilisate | <i>S. aureus</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>K. pneumonia</i> , <i>Echerichia coli</i> | Для интраназального введения и приема внутрь For intranasal administration and oral administration | |
| Рибомунил лиофилизат + рибосомы Ribomunyl lyophilisate + ribosomes | <i>K. pneumonia</i> , <i>Str. Pneumonia</i> , <i>Str. Pyogenes</i> , <i>H. influenza</i> , и протеогликаны мембраны <i>K. pneumonia</i> | В таблетках, по 1 таблетке 3 раза в день Pills, 1 pill 3 times a day | |
| Биостим экстракт гликопротеинов, лиофилизат Biostim glycoprotein extracts, lyophilisate | <i>K. pneumoniae</i> | Таблетки Pills | |
| Ликолипид синтетический Lycopid synthetic | N – ацетил – глюкозаминил – N – ацетил – мурамил – дипептид | Таблетки, по 1-2 таблетки в день, под язык Pills, 1-2 pills per day, under the tongue | |
| Метабиотик – пептидогликан клеточных стенок Metabiotic - peptidoglycan of cell walls | Симбионтные <i>C. diphtheriae</i> tox | Спрей – интраназально, инъекции подкожно Spray - intranasal, subcutaneous injections | |

специфического и неспецифического иммунитета. При этом для стимуляции иммунного ответа выбраны патогенные или условно-патогенные, а не симбионтные микроорганизмы. Антигены, (метаболиты) таких микроорганизмов не участвуют и не отвечают за регуляцию симбионтных, дружественных отношений в системе микробиоты слизистых верхних дыхательных путей. Следовательно, и иммунная система при контакте с бактериальными лизатами целых клеток испытывает сильное многократное специфическое и неспецифическое угнетающее воздействие на факторы иммунной системы [16,18]. В то же время хорошо известно, что функции иммунной системы значительно шире, чем обеспечение невосприимчивости к тем или иным возбудителям инфекций [19, 20]. Иммунная система, поддерживая иммунологический гомеостаз, через бактериальные

сигнальные молекулы и метаболиты принимает участие в симбиогенезе микробиотопов макроорганизма. Поэтому в характеристику эффективности и безвредности профилактических и лечебных вакцин – иммуномодуляторов предлагалось ввести показатели иммунологической безопасности [14,19].

Любая вакцинация наряду со специфическим иммунным ответом вызывает неспецифические сдвиги в системе иммунокомпетентных клеток человека, проявляющиеся в изменении численности и функциональной активности различных популяций лимфоцитов [19,20]. Вакцинация – процесс, сопровождающийся периодом временного Т- иммунодефицита, обусловленного перестройкой в системе иммунорегуляторных субпопуляций лимфоцитов. Разные вакцинные препараты вызывают различные по глубине и продолжительности

неспецифические сдвиги в состоянии иммунной системы [20]. Проблема также осложняется особенностями иммунного ответа в период перестройки системы в онтогенезе [14,17]. Физиологическая незрелость иммунной системы в детском возрасте обуславливает проблемы детских инфекций [17]. Поэтому корректировать иммунологические нарушения у таких детей задача сложная и ответственная. Бактериальные вакцины из условно- патогенных бактерий при многократном и длительном введении затрагивают и активируют кроме специфического неспецифический врожденный иммунитет [20]. При этом они не инициируют продолжительной и стойкой защиты от возбудителей [17,20].

Сведения о микробиоме человека подтверждают ведущую роль в симбиогенезе его экосистем симбионтных бактерий. Роль условно-патогенных бактерий вторична, кратковременно активна и проявляется только при дисбиотических нарушениях [2,4,7,14]. В то время как симбионтные бактерии и их метаболиты определяют ведущую роль в симбиогенезах экосистем человека [9,10]. Следовательно, функциональное влияние метаболитов симбионтных бактерий на механизмы иммунной системы, закрепленное эволюцией (в том числе и в онтогенезе), является древним (врожденными) и положительно – безопасным для макроорганизма [10,14].

Поэтому выбор штаммов симбионтных бактерий и их метаболитов определяет положительный эффект коррекции механизмов иммунитета [4,21,22]. Биохимическая природа и функциональная активность препарата – метаболитика должна вносить только положительный вклад как в микросимбиогенез, так и в иммунный ответ организма человека [21]. Симбионтные нетоксигенные коринебактерии (вид *Corynebacterium diphtheriae* tox) – плейоморфная, многочисленная группа микроорганизмов, определяющаяся во всех открытых полостях человека (коже, слизистой ротоглотки, уретры, вагинальном биотопе и др.) Коринебактерии, относящиеся к виду *Corynebacterium diphtheria* делятся на Cd tox⁺ и Cd tox⁻. Продуцирующие дифтерийный токсин (Cd tox⁺), являются возбудителями острого инфекционного заболевания дифтерии у людей. Заболевание характеризуется поражением слизистых оболочек верхних дыхательных путей (нос, гортань, миндалины, трахея) с тяжелой интоксикацией. Синтезируемый Cd (tox⁺) токсин поступает в кровоток и поражает жизненно важные органы [23]. В месте вегетации возбудителя образуется воспалительный процесс. При наличии противодифтерийного иммунитета (защитный уровень антитоксических противодифтерийных антител) инфекционный процесс не развивается, но возможна вегетация Cd (tox⁺) – носительство [21,23].

Длительное носительство возбудителя дифтерии *C. d* (tox⁺) протекает на уровне высоких и гипервысоких защитных титров антитоксических антител

и при хроническом воспалительном состоянии слизистых ротоглотки [23]. Такие люди в большинстве случаев отягощены аллергическим статусом. Санация антибиотиками и антисептиками не предотвращает длительного и рецидивирующего носительства *C. d* (tox⁺). Для лечения носителей был разработан препарат – метабиток, состоящий из структурных компонентов клеточной стенки нетоксигенных симбионтных коринебактерий [21]. Как отмечалось, симбионтные коринебактерии *C. d* (tox⁻) входят в состав микробиома человека и идентифицируются во всех биотопах открытых полостей [23]. Следовательно, метаболиты симбионтных коринебактерий принимают участие как в симбиогенезе микрэкосистем (например, слизистых ротоглотки, кожи и т.д.), так и в иммунных реакциях макроорганизма.

Цель настоящей работы показать профилактическую, терапевтическую эффективность и иммуномодулирующую безопасность метабитотического препарата из симбионтных коринебактерий.

Материалы и методы

Препарат метабиток Кодивак – структурный компонент клеточной стенки симбионтных коринебактерий *C. d* (tox⁻), пептидополисахаридной природы [21]. Препарат прошел клинические испытания на базе 1 КИБ г. Москвы, получил разрешение на использование в практике здравоохранения, но его производственный выпуск не состоялся. Согласно утвержденной МЗ РФ «Инструкции по применению» препарат предназначен для лечения длительных носителей возбудителя дифтерии *C. d* (tox⁺). Длительная персистенция возбудителя дифтерии сопровождается постоянным выделением токсина в кровяное русло пациента, о чем свидетельствуют высокие показатели содержания антитоксина в крови. Носительство происходит на фоне патологических воспалительных процессов слизистых верхних дыхательных путей.

Курс лечения, (согласно «Инструкции по применению»), предусматривает трехкратное подкожное введение препарата в соответствующих возрастных дозах (дети, подростки, взрослые). Клиническое, бактериологическое, иммунологическое обследование было проведено у 40 взрослых лиц длительных носителей возбудителя дифтерии. Все пациенты прошли курс лечения препаратом с положительным эффектом. Определение численности субпопуляций лимфоцитов проводили с помощью моноклональных антител методом непрямой иммунофлуоресценции с моноклональными антителами фирмы Сорбент Ltd и согласно рекомендациям «Доклиническая и клиническая оценка иммуномодулирующего действия вакцинных препаратов» [22].

Фрагменты работы по изучению иммуномодулирующего действия некоторых микробных вакцин и Кодивак выполнены сотрудниками отдела иммунологии Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского (В. Н. Николаенко,

Т. К. Лопатина) [20]. Обследовано 28 человек, иммунизированных вакциной менингококковой полисахаридной серогруппы А; 28 человек (14 взрослых и 14 детей), ревакцинированных АДС-М – анатоксином; 14 человек, иммунизированных комплексным препаратом анатоксинов анаэробных бактерий и АДС-М – анатоксином; 13 человек, иммунизированных Кодивак. Все привитые обследовались в динамике: 1–2 раза до вакцинации и 2–7 раз после введения препаратов. Численность каждой субпопуляции лимфоцитов у обследуемого пациента характеризовали тремя показателями:

1. относительная численность данной субпопуляции (процент, который она составляет среди лимфоцитов);
2. абсолютное количество клеток данной субпопуляции в 1 мл периферической крови;
3. абсолютное количество клеток данной субпопуляции после иммунизации, выраженное в процентах к исходному абсолютному количеству.

Достоверность результатов показателей клеток субпопуляций лимфоцитов оценивали по t-критерию Стьюдента [9,20].

Результаты и обсуждение.

Выявлены количественные показатели содержания лимфоцитов в крови длительных носителей *C. diphtheriae* tox⁺ с патологией ЛОР-органов до проведения курса лечения препаратом и после (табл. 2). Выяснилось, что до введения препарата отмечены индивидуальные отклонения в содержании лимфоцитов по сравнению с содержанием популяций этих же клеток в крови здоровых лиц (возрастная норма). Поэтому 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, соответствовавших норме.

Так, перед введением препарата низкие показатели лимфоцитов CD3 отмечены у 11 пациентов, CD4 – у 28, CD8 – у 20, соотношение CD4/CD8 – у 17, CD16 – у 21, CD19 – у 4. У всех лиц первой группы показатели содержания достоверно ниже, чем в контрольной группе (исключение – показатели лимфоцитов CD 19). После проведения курса лечения препаратом Кодивак содержание лимфоцитов увеличилось у всех пациентов, приближаясь к показателям нормы.

В группу носителей с высоким содержанием лимфоцитов в крови попали: CD3 – 13 человек; CD4 – 7; CD8 – 10; CD4/CD8 – 12; CD16 – 12 и CD19 – 16 человек. После курса лечения содержание лимфоцитов в крови лиц второй группы снизилось, приближаясь к показателям контрольной группы.

У носителей третьей группы, в крови которых исходное содержание лимфоцитов соответствовало

норме, после введения препарата количество лимфоцитов в крови осталось прежним, т.е. оно колебалось в пределах верхней и нижней границы нормы.

Полученные данные свидетельствуют об избирательном иммуномодулирующем воздействии метабиотика из симбионтных коринебактерий на иммунную систему человека. Показатели содержания лимфоцитов находятся 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 меняется. Следовательно, можно говорить об иммунологической безвредности препарата и его иммунокорректирующих свойствах.

У всех носителей прекратилось выделение Cd tox⁺, подтвержденное бактериологическим анализом, а состояние ротоглотки соответствовало физиологической норме.

В таблице 3 представлены исходные и после введения Кодивак данные по содержанию лимфоцитов у здоровых взрослых добровольцев. Видно, что у здоровых людей Кодивак не вызывал значимых отклонений в численности лимфоцитов, которые изначально соответствовали норме (доброволец К.). В то же время под влиянием Кодивак происходит снижение или повышение исходно высоких или низких показателей лимфоцитов (добровольцы Е. и Н.). Поствакцинальные изменения в соотношении численности Т-хелперов и Т-супрессоров (CD4 и CD8) стремятся к равновесному состоянию физиологической нормы, т.е. доминирование иммуносупрессии или активной стимуляции, характерной для многих вакцин, не наблюдается.

На рисунке схематично представлены показатели поствакцинальных изменений в численности иммунокомпетентных клеток у пациентов, иммунизированных различными вакцинами. Видно, что через 21 день после иммунизации неспецифические изменения характеризовались значимым нарастанием численности Т- супрессоров. Поэтому соотношение иммунорегуляторных субпопуляций в этот период (Т- хелп/ Т- супрес) было значимо снижено. Известно, что у некоторых индивидуумов состояние иммунодефицита (по хелперно-супрессорному отношению) может быть длительным [20]. Самые резкие изменения в иммунной системе выявлены у взрослых и детей после иммунизации дифтерийным и столбнячным анатоксинами. В численности иммунорегуляторных субпопуляций формируется резкий дисбаланс, который выражается в снижении численности Т- хелперов, увеличении количества Т- супрессоров и снижении величины хелперно/супрессорного соотношения. Длительность иммунодефицита (после 21 дня) в данном случае не прослежена.

Самым безвредным оказался препарат из симбионтных коринебактерий (Кодивак), введение

Таблица 2. Численность субпопуляций лимфоцитов у длительных носителей возбудителя дифтерии до и после введения метабиотика

Table 2. The number of lymphocyte subpopulations in long-term carriers of diphtheria pathogen before and after the injection of metabiotic

| Группы Groups | | Субпопуляции лимфоцитов (% в 1 мл крови) Lymphocyte subpopulations (% in 1 ml of blood) | | | | | |
|--|-------|--|--------------------------------------|---|--|---------------------------------------|-------------------------------------|
| | | CD3 Т-клетки CD3 T-cells | CD4 Т-хелперы CD4 T-helpers | CD8 Т-супрессоры CD8 T-suppressors | CD4/CD8 Тх / Тс CD4/CD8 Th / Ts | CD16 НК-клетки CD16 NK-cells | CD19 В-клетки CD19 B-cells |
| Здоровые, норма Healthy, norm | | 67,1 ± 1,7 | 44,5 ± 1,2 | 25,7 ± 2,1 | 1,73 ± 0,12 | 15,0 ± 1,0 | 11,8 ± 1,3 |
| Исходные показатели ниже нормы Initial indicators below normal | до | 55,7 ± 2,3** | 34,3 ± 0,9*** | 18,7 ± 0,8** | 1,37 ± 0,06* | 8,5 ± 0,8*** | 8,5 ± 0,6 |
| | после | 67,6 ± 3,0 n = 11 | 36,2 ± 1,5*** n = 28 | 23,5 ± 1,2 n = 20 | 1,62 ± 0,08 n = 17 | 10,1 ± 1,3** n = 21 | 15,8 ± 2,3 n = 4 |
| Исходные показатели выше нормы Initial indicators above normal | до | 75,7 ± 1,9** | 54,0 ± 1,9** | 29,4 ± 0,8* | 2,52 ± 0,17** | 23,3 ± 1,8** | 24,6 ± 1,3*** |
| | после | 68,6 ± 2,0 n = 13 | 39,4 ± 2,3 n = 7 | 22,4 ± 1,1 n = 10 | 1,63 ± 0,08 n = 12 | 15,3 ± 1,7 n = 12 | 17,0 ± 1,1** n = 26 |
| Исходные показатели соответствуют норме Initial indicators correspond to normal | до | 66,5 ± 0,4 | 44,0 ± 0,0 | 26,0 ± 0,4 | 1,71 ± 0,03 | 15,1 ± 0,4 | 12,0 ± 0,0 |
| | после | 64,1 ± 2,9 n = 14 | 38,5 ± 3,2 n = 4 | 22,19 ± 1,0 n = 16 | 1,84 ± 0,2 n = 11 | 12,3 ± 1,5 n = 7 | 19,3 ± 0,8 n = 3 |

Примечание: n – число обследованных, отличие от нормы значимо при *p – 0,05; **p – 0,01; ***p – 0,001.
Note: n – number of patients, difference from the norm is significant at *p – 0,05; **p – 0,01; ***p – 0,001

Таблица 3. Численность субпопуляций лимфоцитов у здоровых людей до и после введения Кодивак

Table 3. The number of lymphocyte subpopulations in healthy people before and after the injection of Kodivak

| Фамилия Surname | Возраст, лет Age, years | | Субпопуляции лимфоцитов (% в 1 мл крови) Lymphocyte subpopulations (% in 1 ml of blood) | | | | | |
|--------------------|----------------------------|-------|--|-----------------------------------|--|---------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | | | CD3 Т-клетки CD3 T-cells | CD4 Т-хелперы CD4 T-helpers | CD8 Т-супрессоры CD8 T-suppressors | CD4/CD8 Тх / Тс CD4/CD8 Th / Ts | CD16 НК-клетки CD16 NK-cells | CD19 В-клетки CD19 B-cells |
| К. | 31 | до | 69 | 38 | 25 | 1,52 | 18 | 12 |
| | | после | 68 | 44 | 24 | 1,83 | 17 | 20 |
| Е. | 51 | до | 66 | 44 | 16 | 2,75 | 4 | 21 |
| | | после | 65 | 32 | 24 | 1,33 | 8 | 12 |
| Н. | 36 | до | 70 | 46 | 22 | 2,09 | 24 | 15 |
| | | после | 63 | 36 | 22 | 1,64 | 8 | 11 |
| Норма Norm | – | – | 68–82 | 35–55 | 19–37 | 1,49–1,84 | 8–22 | 6–16 |

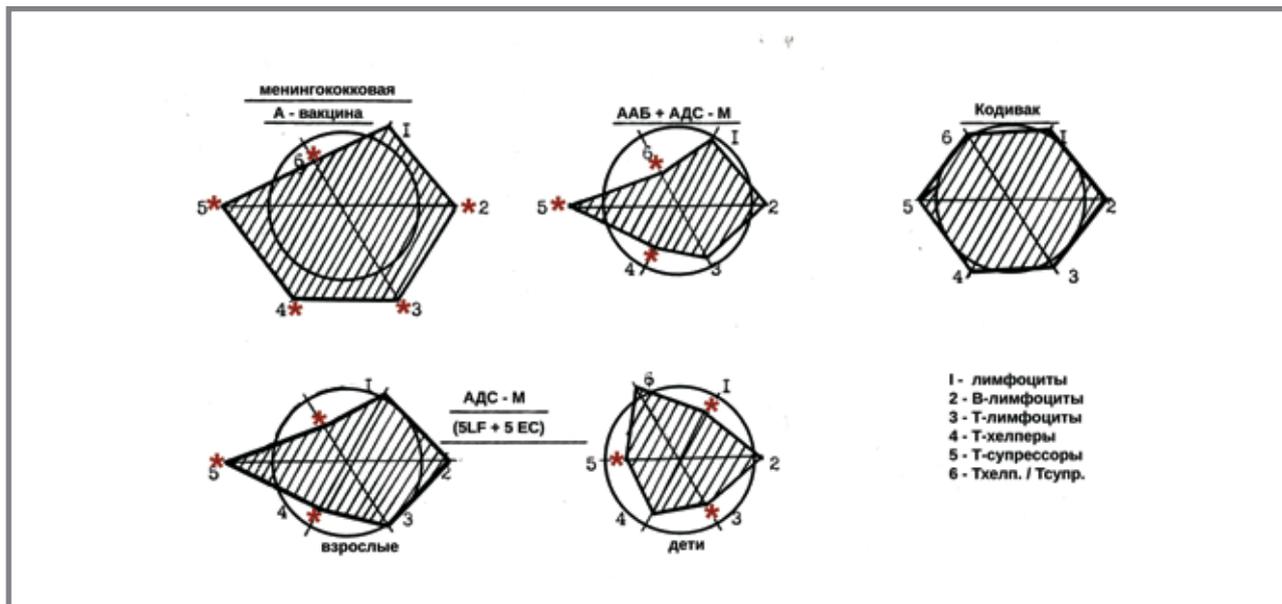
которого в организм не вызывало значимых отклонений в численности субпопуляций.

Следует подчеркнуть, что введение бактериальных вакцин людям наряду со специфическим иммунным ответом вызывает неспецифические сдвиги в состоянии иммунной системы – изменение численности различных субпопуляций лимфоцитов и их

функциональной активности. Изменения, возникающие в иммунной системе при введении разных вакцин, имеют ряд общих черт: появление большого количества незрелых иммунокомпетентных клеток и двухфазность неспецифической перестройки иммунной системы. Первая фаза, характеризуется как фаза иммуностимуляции, для нее характерно

Рисунок 1.

Сдвиги в численности субпопуляций лимфоцитов у людей, иммунизированных различными вакцинами
 Figure 1. Shifts in the number of lymphocyte subpopulations in humans, immunized with various vaccines



Примечание: *отличия показателя от исходного уровня значимо ($p < 0,05$).
 Note: *the difference between the indicator and the initial level is significant ($p < 0.05$).

увеличение количества лимфоцитов, принадлежащих к различным субпопуляциям. Через 2–3 недели наступает фаза некоторого угнетения иммунной системы, для нее характерны нормализация или уменьшение численности всех субпопуляций, кроме Т-супрессоров. Величина хелперно-супрессорного отношения обычно значительно снижается. Этот феномен характерен для многих вакцин: столбнячного токсина, адсорбированного столбнячного -дифтерийного анатоксина, вакцин против вирусного гепатита, вакцины против краснухи, живой коревой вакцины, живых гриппозных вакцин. Эта фаза представляет собой период временного Т- иммунодефицита, являющегося необходимым компонентом вакцинного процесса, однако глубина и продолжительность этого периода зависят от многих причин и, в первую очередь, от антигенной структуры, физико-химических свойств вакцины, дозы, кратности введения и индивидуальных особенностей иммунной системы [19,20].

Таким образом, бактериальные вакцины, содержащие в своем составе антигены, отвечающие за патогенность, в поствакцинальном периоде вызывают состояние иммунодефицита, нарушая иммунологический гомеостаз. В то время как метабиотический препарат из симбионных коринебактерий Кодивак стремится поддерживать субпопуляции лимфоцитов в состоянии равновесия, определенного физиологической нормой.

Заключение

Выполнено клиническое исследование по оценке иммунитета, связанного с длительным носительством возбудителя дифтерии, сопровождавшегося воспалительным инфекционным процессом на слизистых

верхних дыхательных путей. Бактериологическое обследование пациентов показало, что наряду с доминированием *S. d* (*tox+*) на слизистых ротоглотки персистируют условно-патогенные микроорганизмы (стафилококки, пневмококки, стрептококки и т.д.). Длительный патологический процесс свидетельствовал о нарушении иммунного статуса и симбионтных отношений в биотопе.

Выявлено, что на фоне значительного нарушения состава субпопуляций лимфоцитов у носителей (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19) после проведения курса лечения метабиотическим препаратом наблюдался положительный saniрующий эффект: прекращалось выделение *Cd tox+*, исчезали дисбиотические процессы в ротоглотке, хронические воспалительные реакции слизистых, уменьшались размеры миндалин. Поствакцинальные реакции даже у пациентов с выраженным аллергическим статусом протекали в пределах нормы.

Полученные результаты подтверждают возможность и необходимость использования препарата Кодивак не только для санации длительных носителей, но и в терапевтических и профилактических целях, в коллективах риска по заболеваемости ОРЗ и ОРВИ, а также в качестве неспецифического иммуномодулирующего средства для восстановления микросимбиогенеза в биотопах верхних дыхательных путей.

Современные представления о роли программирования и коррекции врожденного иммунитета должны опираться только на эволюционно закрепленные механизмы симбиогенеза в микробных биотопах человека, где главная роль в иммунной аутостабилизации принадлежит метаболитам симбионтных бактерий. В завершение следует привести

слова выдающегося ученого – микробиолога Н. А. Печуркина (1978): «При разработке противоэпидемических мер представляет интерес сохранение «стационарных состояний» как в системе организм человека – популяции бактерий, так и в системе популяции человека – популяции микроорганизмов.

Применение сильно действующих средств (типа масированного использования антибиотиков, вакцин) может сильно сдвинуть равновесие и привести к неожиданным популяционным взрывам и не только «привычных» патогенов, но и новых форм активировавшихся в измененных условиях».

Литература

1. Иммунология и аллергология для ЛОР-врачей. Под редакцией Д.К. Новикова. Медицинское информационное агентство; 2006.
2. Чувиров Д.Г., Маркова Т.П. Вирусно-бактериальные респираторные инфекции. Профилактика и лечение // РМЖ. 2015.
3. Суворов А.Н. Мир микробов и человек // Природа. 2015. № 5. С. 11–19.
4. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1, М.; 1998.
5. Alexander K.L., Torgan S.R., Elsun Ch.O. Microbiota activation and regulation of innate and adaptive immunity // Immunol Rev. 2014. Vol. 260, № 1. P. 206–220.
6. Arrumugam M., Raes L., Pelletier E., et al. Enterotype of the human gut microbiome // Nature. 2011. Vol. 473. P. 174–180.
7. Hyland N.P., Quigley E.M., Brint E. Microbiota-host interactions in irritable bowel syndrome: Epithelial barrier, immune regulation and brain-gut interactions // World J Gastroenterol. 2014. Vol. 20, № 27. P. 8859–8866.
8. Diaz Hejitz R., Wang S., Anuar F., et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior // PNAS. 2011. Vol. 108. P. 3047–3052.
9. Заварзин Г.А. Планета бактерий // Вестник Российской академии наук. 2008. Т. 78, № 4. С. 328–336.
10. Печуркин Н.С. Популяционная микробиология. Новосибирск: Наука; 1979.
11. Перетц Л.Г. Значение нормальной микрофлоры для организма человека. М.; 1955.
12. Суворов А.Н. Гонки с микробами: наши шансы // Природа. 2011. № 5. С. 13–24.
13. Ахматова Н.К. Молекулярные и клеточные механизмы действия иммуномодуляторов микробного происхождения на функциональную активность эффекторов врожденного иммунитета. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М.; 2006.
14. Бурмистрова А.П. Иммунный гомеостаз и микросимбиогенез. Метаморфозы и пути развития воспалительных заболеваний кишечника. Челябинск; 1997.
15. Егорова Н.Б., Курбатова Е.А., Ахматина Н.К. и др. Поликомпонентная вакцина Иммуновак – ВП-4 и иммунотерапевтическая концепция ее использования для профилактики и лечения заболеваний, вызываемых условно патогенными микроорганизмами // Журн микробиол. 2019. № 1. С. 43–49.
16. Медунцин Н.В. «Лечебные вакцины» // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2002. № 3–4. С. 31–35.
17. Фишина Е.А., Серова Т.А., Бишева И.В. и др. Эффективность применения Иммуновак ВП-4 в отношении иммунологических показателей у часто и длительно болеющих детей // Журн микробиол. 2019. № 1. С. 104–110.
18. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты) Минздрав РФ. Часть вторая. М.; 2013. С. 284–309.
19. Краскина Н.А., Лопатина Т.К., Бляхер М.С. и др. Оценка иммуномодулирующего действия вакцинных препаратов. Методические рекомендации (доклиническая и клиническая оценка). М.; 1990.
20. Николаенко В.Н. Сдвиги в системе иммунокомпетентных клеток у людей, иммунизированных различными вакцинными препаратами. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М.; 1990.
21. Шмелева Е.А. Биологическая функция клеточных стенок *C. diphtheriae* и научно-производственная разработка иммуномодулирующего препарата Кодивак. Автореф. дисс. докт. биол. наук. М.; 1991.
22. Шмелева Е.А., Макарова С.И., Корженкова М.П. и др. Некоторые показатели иммунитета при дифтерийной инфекции // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2002. № 3–4. С. 31–35.
23. Дифтерия. М.: Медицина; 1988.

References

1. Immunology and allergology for ENT doctors. Edited by DK Novikov. Medical Information Agency; 2006. (In Russ.)
2. Chuvirov DG, Markova TP. Viral-bacterial respiratory infections. Prevention and treatment. RMG. 2015. (In Russ.)
3. Suvorov AN. The world of microbes and a human. Priroda. 2015;5:11–19. (In Russ.)
4. Shenderov BA. Medical microbial ecology and functional nutrition. Vol 1, M.; 1998. (In Russ.)
5. Alexander KL, Torgan SR, Elsun ChO. Microbiota activation and regulation of innate and adaptive immunity. Immunol Rev. 2014;260(1):206–220.
6. Arrumugam M, Raes L, Pelletier E, et al. Enterotype of the human gut microbiome. Nature. 2011;473:174–180.
7. Hyland NP, Quigley EM, Brint E. Microbiota-host interactions in irritable bowel syndrome: Epithelial barrier, immune regulation and brain-gut interactions. World J Gastroenterol. 2014;20(27):8859–8866.
8. Diaz Hejitz R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. PNAS. 2011;108:3047–3052.
9. Zavarzin GA. Planet of bacteria. Bulletin of the Russian Academy of Sciences. 2008;78(4):328–336. (In Russ.)
10. Pechurkin NS. Population microbiology. Novosibirsk: Science; 1979. (In Russ.)
11. Peretz LG. The value of normal microflora for the human system. M.; 1955. (In Russ.)
12. Suvorov AN. Race with microbes: our chances. Priroda. 2011;5:13–24. (In Russ.)
13. Akhmatova NK. Molecular and cellular mechanisms of action of microbial immunomodulators on the functional activity of innate immunity effectors. Author. diss. Dr. of med. sciences. M.; 2006. (In Russ.)
14. Burmistrova AP. Immune homeostasis and microsymbiogenesis. Metamorphosis and the ways of development of inflammatory bowel disease. Chelyabinsk; 1997. (In Russ.)
15. Yegorova NB, Kurbatova EA, Akhmatina NK, et al. Polycomponent Immunovac vaccine – VP-4 and the immunotherapeutic concept of its use for the prevention and treatment of diseases caused by conditionally pathogenic microorganisms. Journal microbiol. 2019;1:43–49. (In Russ.)
16. Meduntsin NV. «Therapeutic vaccines». Epidemiology and vaccine prevention. 2002;3–4:31–35. (In Russ.)
17. Fishina EA, Serova TA, Bisheva IV, et al. Effectiveness of using Immunovac VP-4 in relation to immunological parameters of frequently and long-term sick children. Journal microbiol. 2019;1:104–110. (In Russ.)
18. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs (immunobiological drugs) of the Ministry of Health of the Russian Federation. Part two. M.; 2013. P. 284–309. (In Russ.)
19. Kaskina NA, Lopatina TK, Blyakher MS, et al. Assessment of the immunomodulatory effects of vaccines. Methodical recommendations (preclinical and clinical evaluation). M.; 1990. (In Russ.)
20. Nikolayenko VN. Shifts in the system of immunocompetent cells of people immunized with various vaccine preparations. Author. diss. Cand. of med. Sciences. M.; 1990. (In Russ.)
21. Shmeleva EA. Biological function of *C. diphtheriae* cell walls and the scientific and production development of the immunomodulating drug Kodivak. Author. diss. doc biol. sciences. M.; 1991. (In Russ.)
22. Shmeleva EA, Makarova SI, Korzhenkova MP, et al. Some indicators of immunity in diphtheria infection. Epidemiology and vaccination. 2002;3–4:31–35. (In Russ.)
23. Diphtheria. M.: Medicine; 1988. (In Russ.)

Об авторах

- Елена Александровна Шмелёва – д.б.н., профессор, главный научный сотрудник МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского, 125212 Москва, ул. Адмирала Макарова, д.10. +7 (985) 226-9360, elena.a.shmeleva@mail.ru.
- Андрей Евгеньевич Вершинин – старший научный сотрудник МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского, 125212 Москва, ул. Адмирала Макарова, д.10. +7 (977) 653-4380.
- Светлана Семеновна Андина – старший научный сотрудник МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского, 125212 Москва, ул. Адмирала Макарова, д.10. +7 (917) 586-5094.

Поступила: 1.07.2019. Принята к печати: 22.08.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Elena A. Shmeleva – Dr. Sci. (Bio.), professor, chief researcher of Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov st., Moscow 125212 Russia. +7 (985) 226-9360, elena.a.shmeleva@mail.ru.
- Andrei E. Vershinin – senior researcher of Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov st., Moscow 125212 Russia. +7 (977) 653-4380.
- Svetlana S. Andina – senior researcher of Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov st., Moscow 125212 Russia. +7 (917) 586-5094.

Received: 1.07.2019. Accepted: 22.08.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.