

УДК 616.153:577.152:616.361:612.31

А. П. Левицкий

ДИСБИОТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И АНТИДИСБИОТИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*ГУ «Институт стоматологии НАМН» (г. Одесса)
65026, г. Одесса, ул. Ришельевская, 11. E-mail: flavan@mail.ru*

Summary. Levitsky A. P. **DYSBIOTIC FACETS OF PATHOGENESIS AND ANTIDYSBIOTIC PROPHYLAXIS OF OCCUPATIONAL DISEASES.** The author's theory based on the results of own experimental studies and literature data analysis are presented in the article. The pathogenesis of occupational diseases is regarded as a dysbiotic process. On this basis, antidysbiotic prophylaxis of occupational diseases is offered.

Key words: occupational diseases, dysbiosis, food, anti-dysbiotic preparations, prebiotics and liver.

Реферат. Левицкий А. П. **ДИСБИОТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И АНТИДИСБИОТИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.** В статье представлена научная концепция автора, основанная на результатах собственных экспериментальных исследований и данных литературы, рассматривающая патогенез профессиональных заболеваний как дисбиотический процесс. На этой основе предложена антидисбиотическая профилактика профессиональных заболеваний.

Ключевые слова: профессиональные болезни, дисбиоз, питание, антидисбиотические средства, пребиотики, печень.

Реферат. Левицкий А. П. **ДИСБИОТИЧНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗА І АНТИДИСБИОТИЧНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ПРОФЕСІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.** У статті представлена наукова концепція автора, основана на результатах власних експериментальних досліджень та даних літератури, яка розглядає патогенез професійних захворювань як дисбіотичний процес. На цій підставі запропонована антидисбіотична профілактика професійних захворювань.

Ключові слова: професійні хвороби, дисбіоз, харчування, антидисбіотичні засоби, пребіотики, печінка.

В процессе производственной деятельности человек сталкивается с большим числом вредных воздействий, среди которых можно выделить различные интоксикации, разнообразные физические факторы, выходящие за рамки оптимальных величин (температура, давление, вибрация, шум, радиация и др.), нарушения питания (неправильный режим, несбалансированный состав пищи), стрессы. Все эти афизиологические производственные факторы, по сути, являются патогенами, воздействующими на чувствительные (реактивные) системы организма: нервную, эндокринную, иммунную, антиоксидантную, метаболическую, микробную и др. [1-3].

Особое место среди перечисленных реактивных систем организма занимает микробная, представленная несколькими сотнями видов микробов (главным образом, бактерий), обитающих в макроорганизме [4-6]. Последние формируют физиологическую микробную систему [7], называемую иногда «микробным органом» [8].

Постоянное присутствие микробов в человеческом организме делает из человека химеру, состоящую из соматических клеток (10^{13}) и микроорганизмов (10^{14} - 10^{15}). Численность всех микробов, обитающих в организме человека, в 10-100 раз превышает численность абсолютно всех соматических клеток, а по своей общей массе эндогенная микробиота в 1,5 раза превышает массу самого большого органа – печени (рис. 1).

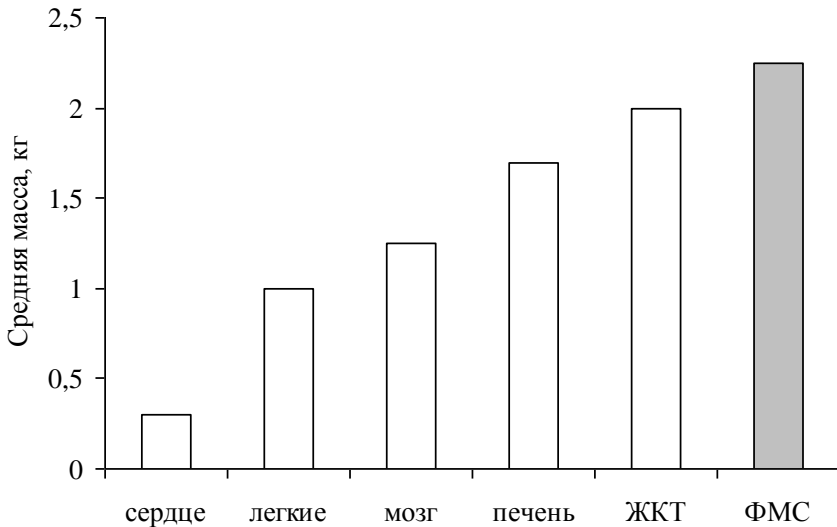


Рис. 1 Средняя масса ряда органов и физиологической микробной системы (ФМС) человека

По своей биологической сущности, а точнее, по характеру взаимодействия с макроорганизмом, эндогенные бактерии можно разделить на 2 основные группы:

- 1) пробиотические, безвредные и даже полезные для организма человека;
- 2) условно патогенные, способные, в случае их повышенного содержания, оказывать патогенное воздействие на макроорганизм.

В совокупности, эти две группы составляют 99 % всех бактерий у здорового человека, причем со значительным преобладанием (до 96-97 %) первой группы [7].

К первой группе эндогенных бактерий относятся бифидумбактерии, лактоациллы, пропионибактерии, некоторые виды стрептококков и некоторые другие виды, характеризующиеся тем, что не выделяют токсичные для макроорганизма вещества.

Кроме того, пробиотические бактерии, занимая поверхность соматических клеток, обеспечивают недоступность к ним условно патогенных и патогенных микробов и тем самым создают колонизационную резистентность клеток и тканей макроорганизма.

Пробиотические бактерии вырабатывают ряд ферментов, витаминов, незаменимых аминокислот и жирных кислот, а также ряд гормональных и нервноактивных веществ. Среди вырабатываемых пробиотическими бактериями веществ особое место занимают секретлируемые вещества с антимикробной активностью – бактерицины [9].

Условно патогенные бактерии (грам-отрицательные палочки и кокки, грамположительные кокки), образующие токсины, всегда находятся в малых количествах (менее 3-4 % общей численности), оказывают раздражающее (стимулирующее) действие на иммунные системы макроорганизма, способствуя их развитию и поддерживая на должном уровне их функциональную активность [10].

Среди микробных токсинов особое место занимает кишечный эндотоксин,

представляющий собой липополисахарид (ЛПС) [11]. Он вырабатывается грам-отрицательными бактериями, накапливается в их мембране и после ее разрушения поступает в окружающую среду. ЛПС очень легко проникает через гисто-гематические барьеры и попадая в кровь, вызывает состояние системной эндотоксинемии [12]. ЛПС обладает широким спектром патогенного воздействия на клетки, ткани, органы, вызывая развитие воспаления и дистрофии [13].

Увеличение продукции ЛПС может происходить при нарушении физиологического баланса между пробиотическими и условно патогенными бактериями в пользу последних. Это состояние получило название дисбактериоз, однако, с учетом того, что при этом происходит и повышение образования ЛПС, приводящее к развитию эндотоксинемии и системного воспаления, то правильнее это состояние называть дисбиоз [10].

Дисбиоз вызывают все перечисленные выше вредные производственные факторы как прямо воздействуя на микробную систему, так и опосредованно через отрицательное влияние на нервную, эндокринную и иммунную системы [14, 15].

Развитие дисбиоза возникает не только при введении патогена, но и при нарушении питания: дефиците или избытке питательных веществ. Так, избыток сахара или жира вызывает развитие дисбиоза не только в десне, но и в слизистой кишечника [16] (рис. 2).

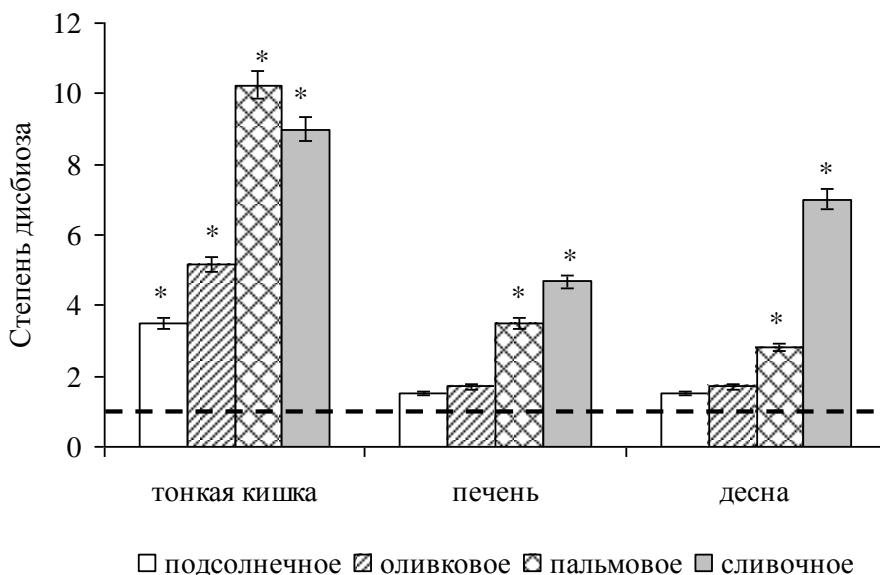


Рис. 2 Влияние ВЖР на степень дисбиоза в тканях крыс

На рис. 3 показана последовательность процессов, приводящих к развитию патологических процессов в организме под влиянием вредных производственных факторов.

Важнейшим промежуточным звеном в этой цепи событий является снижение уровня неспецифического иммунитета и нарушение антимикробной функции печени [17, 18]. Именно эти два обстоятельства приводят не только к системной эндотоксинемии, но и к системной бактериемии со всеми вытекающими из этого патологическими следствиями в виде неинфекционных болезней (атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, ожирение, гепатостеатоз, метаболический синдром и др.) [12, 14].

На основе дисбиотической концепции развития профессиональных и других неинфекционных заболеваний была предложена их антидисбиотическая профилактика [19].



Рис. 3. Последовательность процессов, приводящих к развитию патологических процессов в организме

Классификация антидисбиотических средств (АДС), уже разработанных либо находящихся в стадии разработки, представлена табл. 1.

Таблица 1

Классификация антидисбиотических средств (АДС)

№№ Пп	АДС
1	Алиментарные АДС
1.1	Пребиотики
1.2	Витамины
1.3	Минеральные вещества
2	Селективные стимуляторы роста пробиотических бактерий
3	Иммуностимуляторы
4	Селективные антибиотики для условно патогенных бактерий
5	Антагонисты микробных токсинов
6	Пробиотики (симбиотики, синбиотики)

Из известных АДС наибольшее признание получили пробиотики (препараты пробиотических бактерий), пребиотики (вещества, стимулирующие рост пробиотических бактерий), сочетание про- и пребиотиков (синбиотики), а также иммуномодуляторы [17] (табл. 2).

Таблица 2

Классификация пребиотиков по происхождению

№№	Пребиотики
1	Пребиотики растительного происхождения
	Фруктоолигосахариды (инулин)
	β -гликаны
	α -галактозиды сахарозы (ЭКСО, ГАЛСО)
	Фитолизосим
2	Витамины (В ₃ , В ₆ , ПАМБК, инозитол)
	Пребиотики животного происхождения
	Лакто-N-тетраоза (из грудного) молока
	Гликопептиды молока
	Лактоферрины
	Пептиды
3	Лизоцим
	Ингибиторы протеаз
	Пребиотики синтетического происхождения
	Лактулоза
	Модифицированные крахмалы

Таблица 3

Таблетированные препараты антидисбиотических средств, разработанные в ГУ «ИС НАМНУ»

Наименование препарата	Состав
Биотрит С	Биофлавоноиды из проростков пшеницы, витамин С
Биотрит-Дента	Биофлавоноиды из проростков пшеницы, витамин С, цитрат кальция, лецитин, фтористый натрий, декаметоксин
Биотрит-Плюс	Биофлавоноиды из проростков пшеницы, витамин С, фолиевая кислота, β -каротин, α -токоферол, окись магния, цитрат кальция
Лецитин	Лецитин подсолнечный
Лецитин 2	Лецитин подсолнечный, цитрат кальция
Лецитин D ₃	Лецитин подсолнечный, цитрат кальция, витамин D ₃
Виталонг	Лецитин, β -каротин, α -токоферол, витамин С
Инулин	Полифруктозид (инулин) из цикория
КальЦикор	Экстракт из корней цикория, цитрат кальция
ЭКСО	α -галактозиды и изофлавоны сои
Остеовит	Изофлавоны сои, цитрат кальция, витамин С, сульфат цинка, витамин D ₃
Квертулин	Кверцетин, инулин, цитрат кальция

Институт стоматологии НАМН совместно с НПА «Одесская биотехнология» и ООО «Биохимтех» разработал ряд таблетированных (табл. 3) и жиросодержащих средств (табл. 4), обладающих антидисбиотическим и гепатопротекторным действием и получивших разрешение Минздрава Украины на применение с профилактической целью.

Жировые продукты, повышающие антимикробную функцию печени, разработанные НПА «Одесская биотехнология»

Наименование	Состав
1. Катомас (заменитель облепихового масла)	Раствор β -каротина и α -токоферола в пресловом соевом масле
2. Липосан (витамин F)	Смесь масел и жиров, содержащая все незаменимые жирные кислоты ($C_{18:2}$, $C_{18:3}$, $C_{20:4}$, $C_{20:5}$, $C_{22:6}$)
3. Диетическое подсолнечное масло «Оливка»	Содержит более 75 % олеиновой кислоты – аналог оливкового масла

Литература:

1. Кундиев Ю. Г. Химическая опасность в Украине и меры по ее предупреждению / Ю. Г. Кундиев, И. М. Трахтенберг // Журнал АМН України. – 2004. – т. 10, № 2. – С. 259-267.
2. Титов В. Н. Экзогенные и эндогенные патогенетические факторы (патогены) как причина воспаления / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 5. – С. 3-11.
3. Ехнева Т. Л. Динамика заболеваемости и смертности населения Украины старше трудоспособного возраста за 10-летний период (1996-2005 г.г.) / Т. Л. Ехнева, В. Н. Веселова, В. М. Коринская // Проблемы старения и долголетия. – 2006. – т. 15, № 3. – С. 247-262.
4. Популяционно-генетические аспекты микробиологического фенотипа кишечника здорового человека / А. А. Воробьев, Ю. В. Несвижский, Е. В. Буданова [и др.] // ЖМЭИ. – 1995. – № 4. – С. 30-35.
5. Возрастные аспекты микрофлоры пищеварительного канала и иммунной системы кишечника / К. Алибек, Т. Гречаная, Л. Гречаный [и др.] // Фізіологічний журнал. – 2008. – т. 54, № 3. – С. 105-126.
6. Николаева И. В. Кишечная микрофлора у здоровых детей раннего возраста / И. В. Николаева, В. А. Анохин, И. А. Айнутдинова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – т. 54, № 2. – С. 30-33.
7. Микробиом человека и современные методы его оздоровления (обзор литературы) / Д. С. Янковский, В. П. Ширококов, А. П. Волосовец [и др.] // Журнал НАМН України. – 2013. – т. 19, № 4. – С. 411-420.
8. O'Hara A. M. The gut flora as a forgotten organ / A. M. O'Hara, F. Shanahan // EMBO Rep. – 2006. – v. 7, № 7. – P. 688-693.
9. Блинкова Л. П. Бактериоцины: критерии, классификация, свойства, методы выявления / Л. П. Блинкова // ЖМЭИ. – 2003. – № 3. – С. 109-119.
10. Циммерман Я. С. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника и/или «синдром избыточного бактериального роста» / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2005. – № 4. – С. 14-22.
11. Wang X. Endotoxins: structure, function and recognition / X. Wang, P. Quinn // Seria: Subcellular Biochemistry. – v. 53. – Springer, 2010. – 415 p.
12. Яковлев М. Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека / М. Ю. Яковлев // Физиология человека. – 2003. – т. 29, № 4. – С. 98-109.
13. Соловьева Т. Ф. Биологические свойства эндотоксинов грамотрицательных бактерий / Т. Ф. Соловьева, Ю. С. Оводов // Успехи современной биологии. – 1980. – т. 90, № 1. – С. 62-79.
14. Микрофлора организма больных при системных заболеваниях соединительной ткани / В. А. Романов, Н. П. Шилкина, М. Ю. Гульнева [и др.] // Вестник РАМН. – 2008. – № 4. – С. 10-14.
15. Левицкий А. П. Дисбиоз, диабетическая ретинопатия и пребиотики / А. П. Левицкий, Ю. В. Цисельский. – Одесса: КП ОГТ, 2012. – 197 с.

16. Величко В. И. Развитие дисбиоза в тканях крыс, получавших высокожировой рацион / В. И. Величко, В. В. Ткачук, А. П. Левицкий // J. Health Sciences. – 2014. – v. 4, № 12. – P. 84-92.
17. Левицкий А. П. Пребиотики и проблема дисбактериоза / А. П. Левицкий, Ю. Л. Волянский, К. В. Скидан. – Харьков: ЭДЭНА, 2008. – 100 с.
18. Левицкий А. П. Антимикробная функция печени / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко, Ю. В. Цисельский. – Одесса: КП ОГТ, 2011. – 141 с.
19. Левицкий А. П. Применение антидисбиотических средств в стоматологии / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2014. – № 4 (89). – С. 89-92.

References:

1. Kundiev Yu. G., Trakhtenberg I. M. Chemical Hazards in the Ukraine and their prevention. Zhurnal AMN Ukraïni. 2004; 10(2): 259-267.
2. Titov V. N. Exogenous and endogenous pathological factors (pathogens) as the inflammation cause. Clinical Laboratory Diagnostics. – 2004. – № 5. – P. 3-11.
3. Ekhneva T. L., Veselova V. N., Korinskaya V. M. Dynamics of morbidity and mortality of the Ukrainian adults elder than the working-age population for the 10-years period (1996-2005 years). Problemy stareniya i dolgoletiya. 2006; 15(3): 247-262.
4. Vorob'ev A. A., Nesvizhskiy Yu. V., Budanova E. V. [et al.]. Population-genetic aspects of microbial intestinal phenotype of a healthy person. ZhMEI. 1995; 4: 30-35.
5. Alibek K., Grechanaya T., Grechany L. [et al.]. Age aspects of the digestive tract microflora and the intestine immune system. Fiziologichniy zhurnal. 2008; 54(3): 105-126.
6. Nikolaeva I. V., Anokhin V. A., Aynutdinova I. A. The intestinal microflora in healthy infants. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2009; 54(2): 30-33.
7. Yankovskiy D. S., Shyrobokov V. P., Volosovets A. P. [et al.]. The human microbiome and modern methods of rehabilitation (literature review). Zhurnal NAMN Ukraïni. 2013; 19(4): 411-420.
8. O'Hara A. M., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. EMBO Rep. 2006; 7(7): 688-693.
9. Blinkova L. P. Bacteriocines: criteria, classification, peculiarities, the methods of detection. JMEI. 2003; 3: 109-113.
10. Tsimmerman Ya. S. Dysbiosis (dysbacteriosis) of intestine and/or syndrome of excess bacterial growth. Klinicheskaya meditsina. 2005; 4: 14-22.
11. Wang X., Quinn P. Endotoxins: structure, function and recognition. Seria: Subcellular Biochemistry. Springer, 2010; 53: 415.
12. Yakovlev M. Yu. The elements of endotoxin theory of human physiology and pathology. Fiziologiya cheloveka. 2003; 29(4): 98-109.
13. Solovyova T. F., Ovodov Yu. S. Biological properties of endotoxins of gram-negative bacteria. Uspekhi sovremennoy biologii. 1980; 90 (1): 62-79.
14. Romanov V. A., Shulkina N. P., Gulneva M. Yu. [et al.]. Microflora of patient's organism at system diseases of conjunctive tissue. Vestnik RAMN. 2008; 4: 10-14.
15. Levitsky A. P., Tsiselskiy Yu. V. Disbioz, diabeticheskaya retinopatiya i prebiotiki [Dysbiosis, diabetic retinopathy and prebiotics]. Odessa, KP OGT, 2012:197.
16. Velichko V. I, Tkachuk V. V., Levitsky A. P. Development of dysbiosis in tissues of rats fed with a high fat food. Journal of Health Sciences. 2014; 4(12): 84-92.
17. Levitsky A. P., Volyanskiy Yu. L., Skidan K. V. Prebiotiki I problema disbacterioza [Prebiotics and the problem of dysbacteriosis]. Kharkov, EDENA, 2008: 100.
18. Levitsky A. P., Demyanenko S. A., Tsiselskiy Yu. V. Antimikrobnaya funktsiya pecheni [The antimicrobial function of liver]. Odessa, KP OGT, 2011: 141.
19. Levitsky A. P. The use of antidysbiotic preparations in dentistry. Visnyk stomatologii. 2014; 4: 89-92.

Работа поступила в редакцию 12 января 2016 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования.