Національний фармацевтичний університет
Кафедра мікробіології, вірусології та імунології

Лекція з мікробіології з основами імунології
спеціальності 7.12020101 Фармація

Мікробіоценози людини. Еубіотики. Принципи пробіотикотерапії.

Лектор
доцент каф. мікробіології,
вірусології та імунології

План лекції

1. Характеристика нормальної мікрофлори організму людини. Мікробіоценози.
2. Критерії автохтонності.
3. Алохтонна (транзиторна) мікрофлора організму людини.
4. Мікрофлора шкіри.
5. Мікрофлора ротової порожнини.
6. Мікрофлора дихальних шляхів.
7. Нормальна мікрофлора травного тракту.
8. Мікрофлора сечовивідних шляхів.
9. Нормальна мікрофлора піхви.
10. Позитивні функції нормальної мікрофлори.
11. Негативна роль нормальної мікрофлори.

Питання для самостійного вивчення:

Еубіотики. Основні принципи створення мікробних біопрепаратів. Сучасні еубіотики (біфідумбактерин, лактобактерин, колібактерин та ін.).

Рекомендована література

1. Мікробіологія: Підр. для студ. / І. Л.Дикий, І. Ю.Холупяк, Н. Ю. Шевельова, та ін. 2-е вид.– Х. : Профессионал, 2006. – 433 с.

2. Микробиология: Руководство к лабораторным занятиям. Учеб. пособие для студентов высших учебных заведений / И.Л. Дикий, И.И Сидорчук, И.Ю. Холупяк, Н.Е. Шевелёва, М.М. Великая, Н.А. Волкова, Л.Ф. Силаева, О.П. Стрилец, О.Г. Гейдерих, В.Е. Литаров. – Х.: Изд-во НфаУ; Золотые страницы, 2002.- 444 с.

3. Микробиология. Методические рекомендации для студентов фармацевтических высших учебных заведений / И.Л. Дикий, И.Ю. Холупяк, М.М. Великая, Н.Е. Шевелева и др. – Х., 2004. – 144 с.

4. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии: Учебн. пособ. для студ. мед. вузов / Под. ред. А. А. Воробьева, А. С. Быкова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2003. – 236с.

Нормальна мікрофлора (НМ)

- Синоніми терміну НМ - індігенна, аутофлора
- чисельність більше 10^{14} (сто більйонів) клітин (більше 500 видів мікроорганізмів, переважають анаероби)
- Загальна вага – 2 кг
- НМ організована в біоплівки (0,1 –0,5 мм)
- Для кожного біотопу (шкіри, травного тракту, сечовивідних шляхів, статевих органів) характерна своя мікрофлора.
- Організм людини і нормальна мікрофлора – єдина екосистема.

Класифікація НМ

- АВТОХТОННА (постійна, резидентна) - чисельна
- АЛОХТОННА (транзиторна, тимчасова, випадкова) - нечисельна

Критерії автохтонності :

1. Постійна присутність у осіб певного віку в певному біотопі
2. Здатність розмножуватися в анаеробних умовах
3. Адгезія і колонізація слизових оболонок і шкіри.

Аллохтонна мікрофлора

- Представлена як непатогенними, так і умовно-патогенними видами.
- Потрапляє в організм з довкілля.
- Перебуває тимчасово, не викликає захворювань.

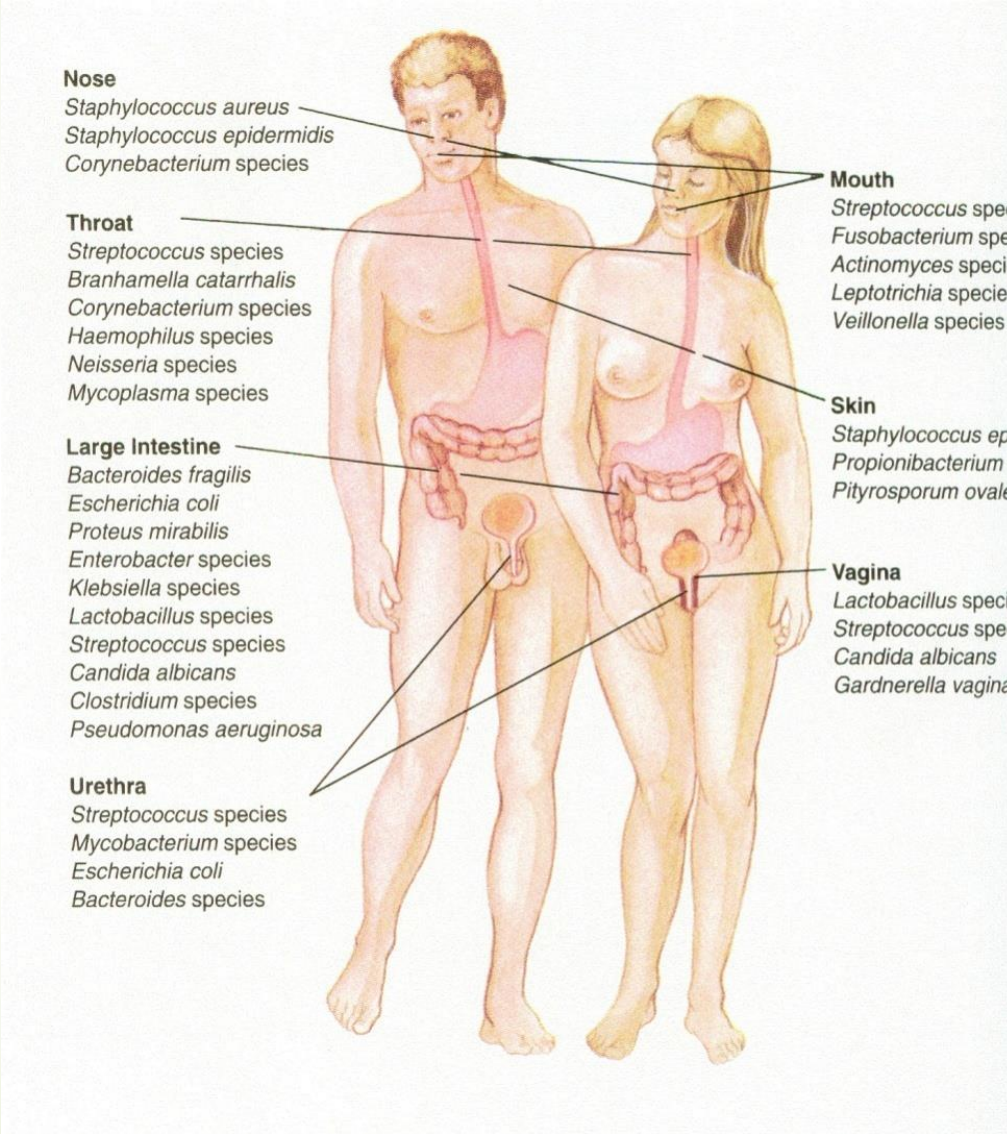
Основні відділи організму людини, заселені бактеріями

- шлунково-кишковий тракт;
- шкірні покриви;
- дихальні шляхи;
- сечостатева система.

Кількість НМ перевищує кількість власних клітин організму !

Людина на 90% складається з мікробів.

"Ми, по суті, лише на 10% люди, а все інше – мікроби", –стверджують вчені.



Вільні від мікроорганізмів:

- кров;
- лімфа;
- синовіальна рідина;
- спинномозкова рідина;
- внутрішні органи;
- плевральна порожнина.

Виділення бактерій із зазвичай стерильних компартментів, а також глибоких тканин має діагностичне значення.

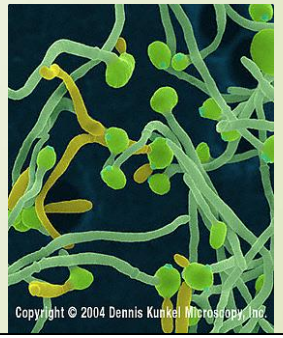
Шкірні покриви

- На шкірних покривах на мікроорганізми впливають бактерицидні чинники сального секрету і поту, що закисляють pH. У подібних умовах мешкають переважно:
- Staphylococcus epidermidis;
- Staphylococcus saprophyticus
- пропіонобактерії;
- бактероїди;
- мікрококи;
- пептострептококи;
- дріжджоподібні гриби;
- сарцини;
- коринеформні мікроорганізми.

Колонії НМ шкіри на поживному середовищі

НМ шкіри

- Автохтонна (постійна) мікрофлора представлена як аеробними так і анаеробними мікроорганізмами.
- Домінують коки (мікро-, стафіло- і стрептококи) і дифтероіди.
- У області шкірних складок - плісневі і дріжджоподібні гриби роду Кандида, в зонах скупчення сальних залоз (геніталії, вухо) кислототривкі непатогенні мікобактерії, споротворні палички. За рахунок утворення біоплівки аутофлора стійка до дії чинників зовнішнього середовища.
- Елімінація транзиторної відбувається за рахунок кислого середовища шкіри, наявності жирних кислот, присутності лізоциму.



Кандида

Зони колонізації шкірних покривів

- епідерміс
- роговий шар шкіри
- шкірні залози
- верхні відділи волосяних фолікулів.
- У 1 $см^2$ - до 80000 мікроорганізмів, на ділянках з підвищеною вологістю - до мільйона;
- Дотримання елементарних правил гігієни може знижувати число бактерій на 90 %.

Мікрофлора ротової порожнини

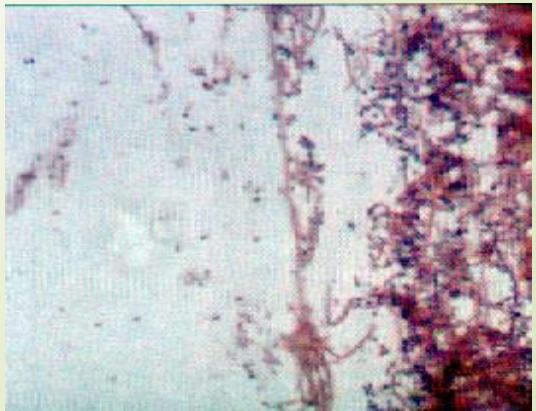
- На бактерії діє слина, що змиває їх і містить великий набір антимікробних речовин. Домінують α-гемолітичні стрептококи (до 60% всієї мікрофлори ротоглотки).

Зустрічаються також:

- бактероїди, фузобактерії, вейлонели, актиноміцети та ін.;
- нейсерії, непатогенні коринебактерії, молочнокислі бактерії, стафілококи, спірохети;
- найпростіші (Entamoeba buccalis, Entamoeba dentalis, Trichomonas buccalis).
- Постійні мешканці здатні до адгезії поверхні зубів і слизової оболонки. Склад мікрофлори залежить від

стану організму, складу їжі, гігієни порожнини рота.

Fusobacterium nucleatum, фарб. за Грамом

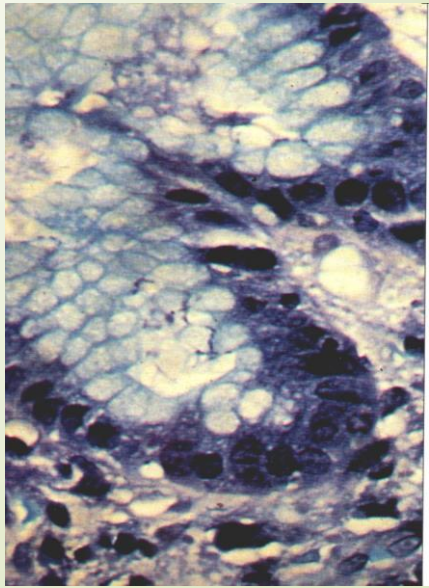


Мікрофлора стравоходу і шлунку

- Мікробіоценоз стравоходу непостійний, залежить від характеру їжі.
- Бактерії стравоходу відповідають мікрофлорі ротової порожнини.
- Мікробіоценоз шлунку бідний, що обумовлено дією шлункового соку. Число організмів, що виділяються, не перевищує 10^3/мл.

Типові:

- лактобацили;
- стрептококи;
- хелікобактери;
- дріжджоподібні гриби.



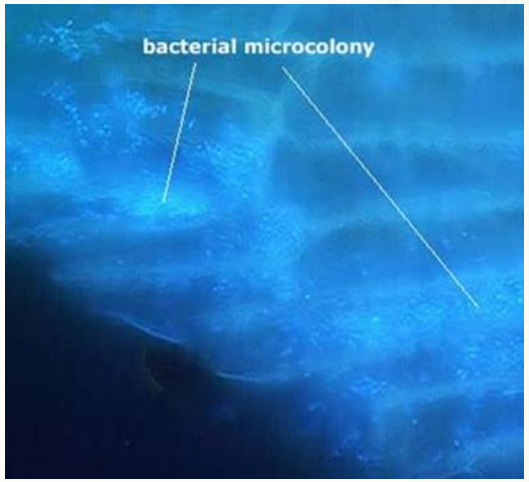
Helicobacter pylori, фарб. за Романовским-Гімза

Мікрофлора тонкого кишечника

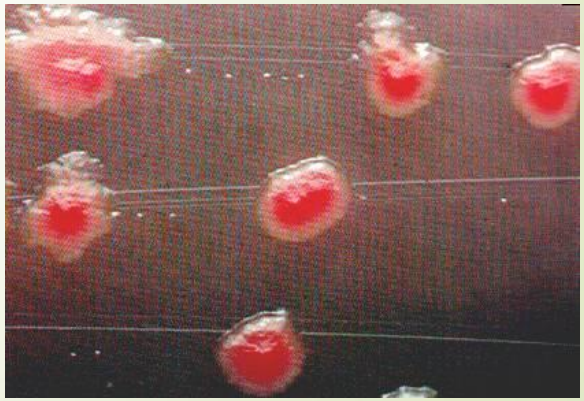
У здорових дітей і дорослих нечисленна.

У *дванадцятипалій і в тонкій кишці* переважають:

- біфідобактерії,
- клостридії,
- ентерококи,
- еубактерії,
- лактобактерії,
- вейлонели;



підвздошній - кишкова паличка і анаеробні бактерії.



E. coli, ріст колоній на агарі MacConkey

Мікрофлора товстого кишечника

- У товстому кишечнику відзначається максимальна концентрація бактерій - 10^9- 10^{12}/г вмісту.

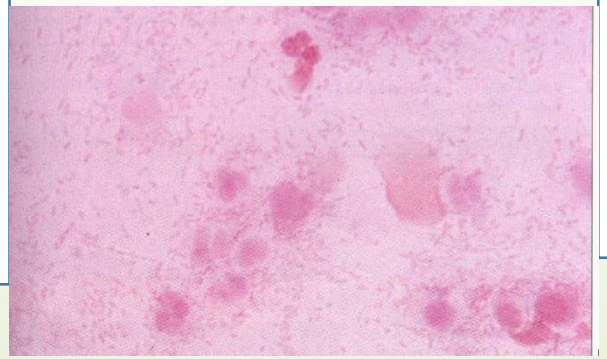
- Анаероби складають до 97% всіх мікроорганізмів. Тут мешкають переважно:

Факультативні аероби (3-5 %)

- Ентеробактерії
- Ентерококи
- Стафілококи
- Гриби роду Candida

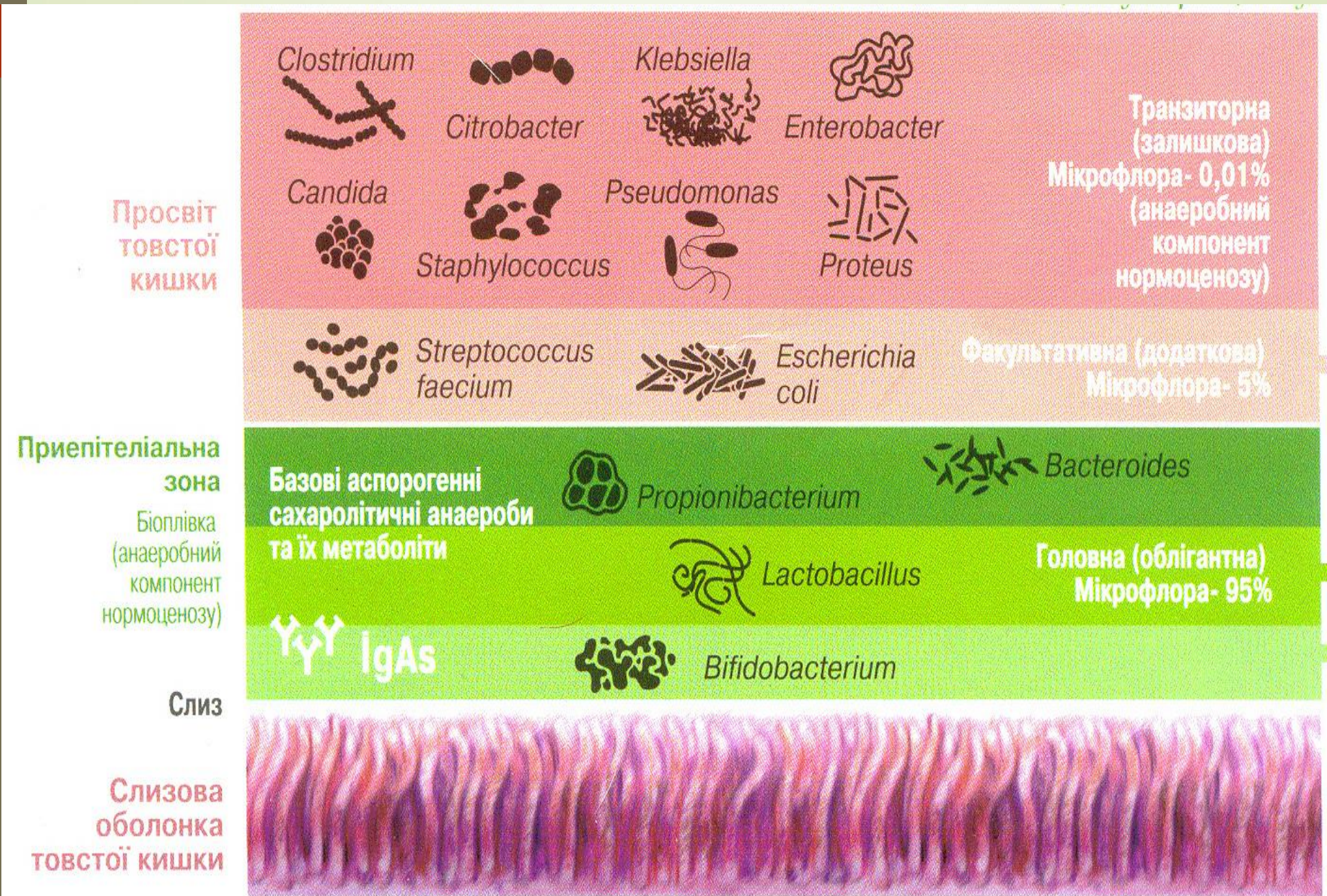
Анаероби (95-97 %)

- Бактероїди
- Біфідобактерії
- Лактобацили
- Грампозитивні коки
- Клостридії
- Еубактерії



Bacteroides fragilis, фарб. за Грамом

НМ кишечника

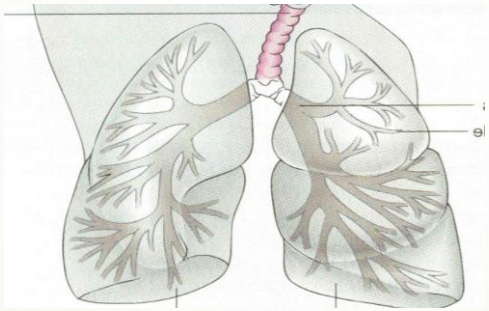


Мікрофлора дихальних шляхів

Мікроорганізми, що містяться у повітрі, що вдихається, здебільшого затримуються в порожнині носа.

Постійними мешканцями є:

- непатогенні нейссерії;
- стафілококи;
- коринеформні бактерії;
- мікрококи;
- лактобактерії;
- бактероїди;
- пептококи,
- пептострептококи;
- стрептококи.



Стафілококи і дифтероїди зі слизової носової порожнини, ріст на кров'яному агарі.

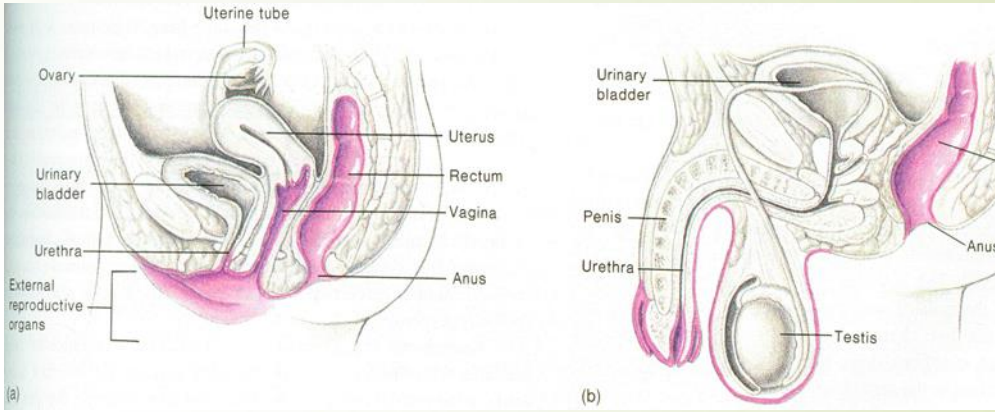
Трахея, бронхи і альвеоли зазвичай вільні від мікробів.

Мікрофлора сечостатевої системи

Мікробіоценоз органів сечостатевої системи мізерний.

Нирки, сечоводи, сеча в сечовому міхурі стерильні, тоді як у нижній частині уретри зустрічаються:

- пептококи, пептострептококи;
- бактероїди, дифтероїди;
- мікобактерії;
- стрептококи, стафілококи, фузобактерії.



- Сечовипускальний канал чоловіків і жінок подібний за якісним і кількісним складом мікрофлори, представлений тієї ж мікрофлорою що і суміжні ділянки шкіри.

На зовнішніх чоловічих статевих органах часто виявляють:

- стрептококи;
- стафілококи;
- мікобактерії смегми, морфологічно схожі з мікобактеріями туберкульозу;
- непатогенні трепонеми, які слід відрізняти від збудника сифілісу.

Мікрофлора статевого тракта

Мікрофлора піхви формується у дівчаток через 12-24 год після народження і складається з молочнокислих бактерій, отриманих від матері при пологах. Потім в мікробіоценоз піхви включаються:

- біфідобактерії;
- бактероїди;
- ентерококи;
- стрептококи;
- стафілококи;
- коринебактерії та ін.

Lactobacillus acidophilus, мазок зі слизової піхви, фарб. за Грамом.

З настанням статевої зрілості у складі мікрофлори переважають палички Додерляйна (Lactobacillus acidophilus) – 54% від загальної кількості мікрофлори піхви, забезпечують кисле середовище, що перешкоджає колонізації патогенними видами - еубактеріями, стрепто- і стафілококами, лістеріями, фузобактеріями, кишковими паличками та ін.

Розрізняють декілька категорій чистоти піхви здорових жінок :

1-а категорія

1. Реакція середовища кисла.
2. Багато п. Додерляйна.
3. Випадкові мікроорганізми.

2-а категорія

1. Реакція середовища кисла.
2. Багато п. Додерляйна.
3. Присутні інші мікроорганізми.

3-я категорія

1. Реакція середовища слабокисла.
2. Мало п. Додерляйна.
3. Стрептококи, стафілококи, лейкоцити.

4-а -категорія

1.Реакція середовища лужна.

2.Одиничні п. Додерляйна.

3. Стрептококи, стафілококи, ентеробактерії, бактероїди, багато лейкоцитів.

Формування НМ

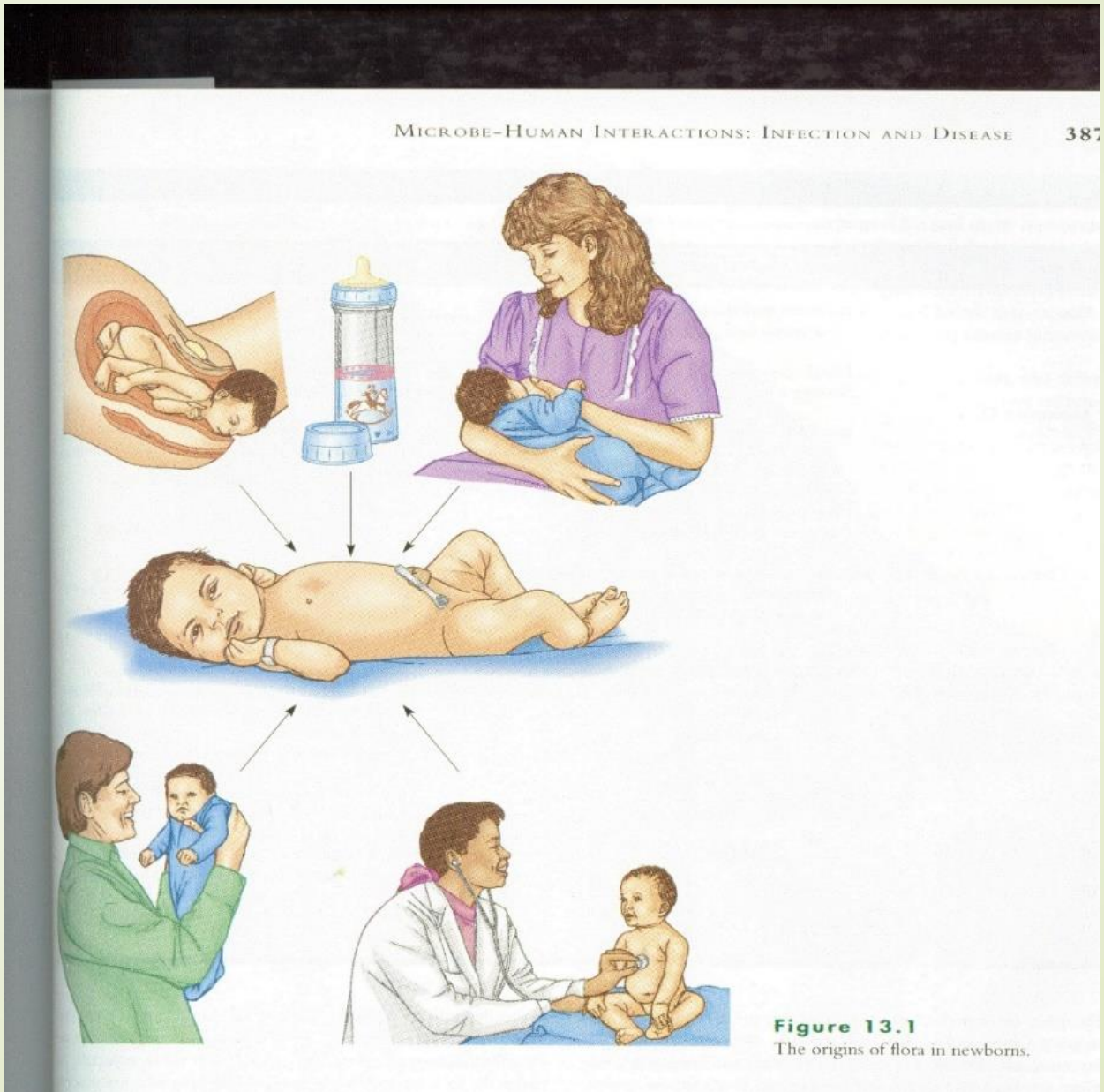


Figure 13.1
The origins of flora in newborns.

Функції нормальної мікрофлори

- ***ферментопродукуюча;***
- ***синтетична;***
- ***захисна;***
- ***імунногенна.***

Ферментопродукуюча функція

1. Лактобактеріі нейтралізують дію фенольних ферментів, що підтримують розростання ракових клітин в кишечнику, перешкоджають розвитку раку молочної залози.

2. Бактеріальні протеази гідролізують білки і пептиди, останні розщеплюються бактероїдами до амінокислот і пептидних залишків.

3. Мікрофлора бере участь у метаболізмі азот-і вуглецевмісних сполук, ліпідів. Метаболізм сечовини в кишечнику відбувається за рахунок мікробних уреаз.

4. Мікрофлора бере участь в рециркуляції жовчних кислот, впливає на холестериновий і білірубіновий метаболізм.

5. Мікроорганізми підсилюють перистальтику кишечника.

Синтетична функція

1. Біфідобактерії синтезують вітаміни групи В: нікотинову, фолієву кислоти, тіамін, біотин, цианкобаламин, а також амінокислоти і білки, що забезпечують їх всмоктування.

2. Лактобактерії утворюють молочну кислоту, продукують лізоцим, леколін, низин, ацидофілін та ін.

3. Кишкова паличка сприяє синтезу імуноглобулінів.

4. Мікроорганізми запобігають канцерогенезу.

5. Мікрофлора кишечника підтримує водний, електролітний і кислотно-лужний баланси в організмі.

Захисна функція

1. Нормальна мікрофлора бере участь у захисті від колонізації шкірних покривів і слизових людини патогенними бактеріями. Представники нормофлори продукують бактеріоцини, лізоцим, що обумовлюють антагоністичну активність цих бактерій.

2. Представники нормофлори в кишечнику конкурують з патогенною флорою за аргінін, треонін, аспарагінову кислоту, серин, за область проживання.

Імуногенна функція

1. Нормальна мікрофлора сприяє проліферації плазматичних клітин.

2. Біфідобактерії стимулюють синтез антитіл до овальбуміну.

3. Лактобактерії підвищують активність фагоцитів і лімфоцитів.

4. Підвищення чисельності біфідо- і лактобактерій при їх нестачі призводить до зменшення запальних процесів слизової кишечника, збільшення числа В-лімфоцитів у периферійній крові.

5. Посилення фагоцитарної активності макрофагів, моноцитів, синтезу цитокінів та імуноглобулінів, стимуляція клітинних імунних механізмів захисту.

Негативний вплив НМ на організм людини

1. НМ може бути причиною ендогенної або опортуністичної інфекції. Причина - травми, дія наркологічних, місцевоанестезуючих, блювотних, проносних, жовчогінних засобів та ін. Призводять до розвитку дисбалансу в складі нормальної мікрофлори.

Наприклад, спірохети і фузобактерії, що мешкають в ротовій порожнині здорової людини при травмах можуть розмножуватися в некротизованих тканинах, викликаючи фузоспірохетоз. Бактероїди, що живуть у товстому кишечнику при проникненні в черевну порожнину можуть викликати гнійні процеси. Травми товстого кишечника в 10% випадків викликають транзиторну бактеріемію.

2. НМ - джерело хромосомних і плазмідних генів резистентності! Це природний резервуар генів як хромосомних так і плазмідних, що кодують стійкість до антимікробних препаратів.

У разі нераціональної хіміотерапії відбувається обмін генами (рекомбінації) між НМ та клінічними патогенними штамами, що призводить до появи у останніх множинної лікарської стійкості.

3. Порушення нормальної мікрофлори - причина дисбактеріозу.

Дисбаланс НМ

Порушення нормального якісного і кількісного складу мікрофлори, що виникає під впливом різних причин, називається ДИСБАКТЕРІОЗОМ (дисбіоз).

Причини:

- Хронічні захворювання.
- Нераціональна антибіотикотерапія
- Тривале застосування антибіотиків і гормональних препаратів.
- Зниження імунітету, спричинене опроміненням або лікуванням иммунодепрессантами.
- Штучне вигодовування новонароджених.
- Гіповітаміноз і авітаміноз.
- Різка зміна дієти.
- Екстремальні умови, стреси.
- Дія токсичних речовин
- Інфекційні захворювання
- Соматичні захворювання (цукровий діабет, онкологічні захворювання)
- Променева терапія
- Імунодефіцитні і вітамінодефіцитні стани

КОРЕКЦІЯ ДИСБАКТЕРІОЗУ

1. нейтралізація і виведення токсинів і умовно-патогенних мікроорганізмів, що досягається шляхом призначення сорбентів;

2. зменшення розвитку патогенної та відновлення баланса власної мікрофлори з використанням різних видів бактеріальної терапії;

3. посилення жовчоутворювальної, жовчовидільної та детоксикаційної функції печінки;

4. поліпшення метаболічних процесів у клітинах і тканинах людини.

Лікування дисбактеріозу

- відміна антибактеріальних препаратів (по можливості);
- десенсибілізуюча терапія;
- вітамінна терапія;
- при необхідності - антибактеріальні препарати і бактеріофаги спрямованої дії (селективна деконтамінація);
- имунокорекція;
- пробіотики (диференційоване застосування), пребіотики і синбіотики.

ВИДИ МІКРОБНИХ біопрепаратів

- пробіотики
- пребіотики
- синбіотики
- функціональне харчування (раніше - еубіотики)

Пробіотики -
живі мікроорганізми і речовини мікробного походження, які надають при природному способі введення позитивні ефекти на фізіологічні, біохімічні та імунні реакції організму господаря через стабілізацію та оптимізацію функції його нормальної мікрофлори.

Пребіотики -
препарати немікробного походження, здатні надавати позитивний ефект на організм господаря шляхом селективної стимуляції росту або посилення метаболічної активності нормальної мікрофлори кишечника.

Синбіотики -
препарати, отримані в результаті раціональної комбінації пробіотиків і пребіотиків.

Функціональне харчування -
систематичне використання продуктів природного походження (харчові волокна, ейкозапентаєнова кислота, біфідобактерії, олігосахариди), які надають регулюючий вплив на функції певних органів, систем або організму в цілому.

ПРОБІОТИКИ, що повинні застосовуватися для лікування ДИСБАКТЕРІОЗУ

Біфідовмісні
(монокомпонентні - бифидум-бактерин,
полікомпонентні - біфіфор, лінекс, біфікол,
комбіновані - біфіліз, біфідумбактерін форте, пробифор).

Лактовмісні
(монокомпонентні - лактобактерін, біобактон, гастрофарм,
полікомпонентні - ацілакт,
комбіновані - кіпацід, ацилол).

Колівмісні
(монокомпонентні - колибактерин,
полікомпонентні - біфікол,
комбіновані - Біофлор).

З інших видів бактерій
(монокомпонентні - споробактерин, бактисубтил,
полікомпонентні - біоспорин,
комбіновані - хилак форте).

Для збереження життєздатності й стабільності еубіотиків мікроорганізми висушують із замороженого стану під глибоким вакуумом. Як називається цей метод?

A. *Ліофілізація
B. Пастеризація
C. Тиндалізація
D. Інактивація
E. Гібридизація

У пацієнта після тривалого вживання антибіотиків розвинувся дисбактеріоз кишечнику. Які препарати слід призначити для відновлення нормальної мікрофлори?

A. *Еубіотики
B. Сульфаніламіди
C. Інтерферон
D. Протигрибкові препарати
E. Цефалоспорини

Пацієнту призначено курс етіотропної терапії антибіотиком. Якими препаратами можна попередити виникнення дисбактеріозу при застосуванні антибіотиків?

A. *Еубіотиками
B Вітамінами
C. Імуномодуляторами
D. Гормональними препаратами
E. Десенсибілізуючими препаратами

Встановлено, що в лікарському препараті, призначеному для прийому усередину, утримується більше 1млрд. живих мікробних клітин в 1 мл. Тим не менш, препарат був визнаний придатним для використання. До якої групи препаратів він відноситься?

A. *Еубіотики
B. Антибіотики
C. Вітаміни
D. Сульфаніламіди
E. Імуностимулятори

Препарати, що використовують для лікування дисбіозу й містять живих представників нормальної мікрофлори, а також продукти їх життєдіяльності, мають певну назву:

A. *Еубіотики
B. Імуноглобуліни
C. Вакцини
D. Бактеріофаги
E. Антибіотики

Для профілактики дисбактеріозу застосовуються препарати, які містять у своєму складі продукти життєдіяльності біфідобактерій. До якої групи профілактичних засобів вони належать?

A. *Еубіотиків
B. Вакцин
C. Сироваток
D. Імуноглобулінів
E. Хіміопрепаратів

Підприємство мікробіологічної промисловості випускає препарат, що являє собою живі ліофільно висушені клітини *E.coli*. Яке найбільш імовірне використання даного препарату?

A. *Корекція дисбактеріозів
B. Імунізація
C. Визначення колі-індексу
D. Серодіагностики коліентеритів
E. Постановка шкірної алергійної проби

Після захворювання на бактеріальну дизентерію лікар інфекціоніст призначив біопрепарати для відновлення нормальної мікрофлори кишечнику. Які з приведених засобів не належать до біопрепаратів?

A. *Осарсол
B. Біфікол
C. Колібактерин
D. Лактобактерин
E. Біфідумбактерин

У дитини 3,5 років діагностований дисбактеріоз, що виражається в різкому скороченні кількості грампозитивних анаеробних бактерій і збільшенні кількості стафілококів і дріжджеподібних грибків. Який препарат варто використовувати для корекції дисбактеріозу?

A.*Біфідумбактерин

B. Колі-протейний бактеріофаг

C. Колі-бактерін

D. Лактоглобулін

E. Фуразолідон

Після курсу антибіотикотерапії хворому з метою профілактики дисбактеріозу, було призначено препарат для відновлення нормальної мікрофлори, який містить живі мікроорганізми і продукти їх життєдіяльності. Виберіть до якої групи він належить?

A. *Еубіотики

B. Вакцини

C. Бактеріофаги

D. Антибіотики

E. Імуноглобуліни

Застосування антибіотиків із широким спектром дії може призвести до різних форм дисбактеріозу. Аптека отримала ряд препаратів для лікування цього ускладнення. Назвіть, який із указаних еубіотиків містить тільки кишкову паличку.

A. *Колібактерин
B. Біфідумбактерин
C. Лактобактерин
D. Лактоглобулін
E. Нормальний імуноглобулін

З метою лікування дисбактеріозу використовують колібактерін. Цей препарат містить у собі кишкову паличку, яка здатная виробляти бактеріоцини. Наявністю яких клітинних структур обумовлена ця властивість?

A. *Плазміди
B. Рибосоми
C. Мезосоми
D. Джгутики
E. Капсула

Висновки

- Синоніми терміну НМ - індігенна, аутофлора
- чисельність більше 10^{14} (сто більйонів) клітин (більше 500 видів мікроорганізмів, переважають анаероби)
- Загальна вага – 2 кг
- НМ організована в біоплівки (0,1 –0,5 мм)
- Для кожного біотопу (шкіри, травного тракту, сечовивідних шляхів, статевих органів) характерна своя мікрофлора.
- Організм людини і нормальна мікрофлора – єдина екосистема.

Дякую за увагу!