

Состав и функции микробиоценозов различных биотопов человека

Д.С. Янковский

Компания «О.Д. Пролисок», г. Киев

Резюме. В контексте актуальности поиска новых подходов в пробиотикотерапии рассматриваются классификация, состав и функции микробиоценозов различных биотопов человека; при этом особое внимание уделяется микрофлоре толстокишечного биотопа. Отмечается доминирование среди индигенных бактерий сахаролитических аспорогенных непатогенных анаэробов. Подчеркивается жизненная важность для человека симбиотических взаимоотношений между организмом хозяина и его аутофлорой, механизмы которых реализуются на метаболическом, регуляторном, внутриклеточном и молекулярно-генетическом уровнях. Антибиотикотерапия рассматривается как мощный дисбиозный фактор, направленный против ценной для человека микрофлоры и стимулирующий искусственную селекцию болезнетворных антибиотико-резистентных штаммов.

Ключевые слова: пробиотикотерапия, И.И. Мечников, медицинская микробная экология, индигенная микрофлора, биотопы человека, сахаролитические аспорогенные анаэробы.

Со времени открытия А. Левенгуком мира микробов и установления их широкого распространения в природе проблема взаимоотношений человека с микроорганизмами не утрачивала своей актуальности.

Как известно, микрофлора представляет собой неотъемлемую часть любой среды биосферы. Во всех природных системах микроорганизмы сосуществуют в виде сложных многокомпонентных сообществ – биоценозов, внутри которых формируются характерные взаимоотношения, способствующие сохранению жизнеспособности микробных популяций. Микробные сообщества заселяют все наружные поверхности и полости человека, образуя своеобразную экологическую систему с многогранным разветвленным механизмом взаимовыгодных симбиотических отношений, направленных на поддержание жизнеспособности обоих компонентов данной системы.

В процессе филогенеза происходило постоянное совершенствование симбиоза человека с его микрофлорой, в результате чего микробиота макроорганизма-хозяина преобразовалась в своеобразный жизненно важный метаболически регуляторный орган, состоящий из огромного количества микробных клеток, концентрация которых на 1–3 порядка превышает число собственных клеток человека [82, 103, 107].

Несмотря на очевидную значимость микробиоценозов, являющихся интегральной многофункциональной частью человеческого организма, в течение длительного времени микрофлора рассматривалась, в первую очередь, как причина развития инфекционных заболеваний. В связи с этим основной задачей медицинской микробиологии до настоящего времени остается изучение свойств микроорганизмов, являющихся облигатными или потенциальными возбудителями инфекционно-воспалительных заболеваний в организме человека, а также разработка специфических методов их диагностики, лечения и профилактики. При этом используемая в этих целях медикаментозная терапия явля-

ется мощным дисбиозным фактором, способствующим, с одной стороны, гибели наиболее ценной для человеческого организма микрофлоры и утрате ее важных функций и, с другой стороны – искусственной селекции болезнетворных бактерий с множественной резистентностью к лекарственным препаратам.

Одновременно с разрушением надежды на искоренение инфекционных заболеваний путем дальнейшего развития традиционных методов их лечения и профилактики, внимание ученых вновь привлекла уже на новом научном уровне идея И.И. Мечникова о ведущей роли микрофлоры человека в поддержании его здоровья [78].

Стремительное развитие медицинской микробной экологии, экспериментальной и клинической гнотобиологии и других смежных наук привели к значительному прогрессу в изучении состава и функций нормобиоценозов различных биотопов человеческого организма, а также причин и следствий микробиологических нарушений [5 – 7, 9, 16, 33, 43, 69].

В клиническую практику все шире начали внедряться пробиотики – препараты из живых клеток микроорганизмов, оздоравливающих аутомикрофлору человека. Интерес к пробиотикам послужил причиной значительного расширения их ассортимента. Выявление недостаточной антидисбиозной активности большинства пробиотиков интенсифицировало работы по их усовершенствованию. При этом большинство работ по созданию новых препаратов проводятся в двух основных направлениях: использование микроорганизмов из группы факультативных или транзитных компонентов биоценоза или введение в состав пробиотиков добавок, селективно стимулирующих рост пробиотических микроорганизмов [92, 93, 97, 102, 104, 106, 108].

Однако искусственное заселение биотопов человека микроорганизмами, не относящимися к представителям облигатной микрофлоры, может не только углублять дисбиотические нарушения, но и вызывать инфекционные осложнения, особенно у детей и иммунодефицитных больных. Использование ростовых добавок также не может способствовать значительному улучшению качества пробиотического препарата, поскольку для усиления его эффективности требуется введение большой дозы стимулятора, что приведет к снижению концентрации живых клеток и активности бактериотерапевтических средств.

Перспективность дальнейшего совершенствования пробиотических препаратов не вызывает сомнений, поскольку развитие микробиологического подхода к поддержанию и восстановлению здоровья человека является в современных условиях одним из наиболее оснащающих направлений в микробиологии и медицине.

Вместе с тем используемые до настоящего времени подходы к разработке новых пробиотиков не учитывают в достаточной мере достигнутый уровень знаний в области медицинской микробной экологии и других смежных наук и требуют усовершенствования в отношении как состава бактериотерапевтических средств, так и технологии их приготовления. В частности, поливидовой состав облигатной микрофлоры всех экосистем человеческого организма указывает на целесообразность конструирования мультикомпонентных пробиотиков, концентрирующих в себе широкий спектр биотерапевтических функций.

Таблица 1

Состав нормальной микрофлоры толстокишечного биотопа у детей и взрослых

Микроорганизмы	Количество клеток микроорганизмов в 1 г содержимого толстой кишки	
	у детей грудного возраста	у детей старшего возраста и взрослых
Анаэробная ассоциация, %	97–99	95–97
Bifidobacterium	10 ¹⁰ –10 ¹²	10 ⁹ –10 ¹²
Lactobacillus	10 ⁸ –10 ¹⁰	10 ⁷ –10 ¹⁰
Propionibacterium	10 ⁷ –10 ¹⁰	10 ⁷ –10 ¹⁰
Бактероиды (роды Bacteroides, Fusobacterium)	0–10 ⁷	10 ⁵ –10 ¹⁰
Peptostreptococcus	0–10 ⁵	10 ⁵ –10 ⁶
Clostridium	0	10 ² –10 ⁵
Eubacterium	0–10 ⁶	10 ⁵ –10 ⁷
Аэробная ассоциация, %	1–3	3–5
Escherichia:		
-лактозосбраживающие	10 ⁶ –10 ⁸	10 ⁶ –10 ⁸
-атипичные	0	не более 10 %
Enterococcus	10 ³ –10 ⁷	10 ⁵ –10 ⁷
Staphylococcus		
Proteus	не более 10 ³	10 ³ –10 ⁵
Дрожжи и дрожжеподобные грибы	0	не более 10 ³
	10–10 ³	10 ² –10 ⁴

Поэтому в настоящем обзоре представлены современные данные о составе и функциях микробных ценозов, заселяющих различные биотопы человека. Приведенная информация должна способствовать усовершенствованию подходов к созданию новых более эффективных бактериотерапевтических средств поддержания и восстановления микроэкологического здоровья людей.

В процессе эволюции все открытые полости и кожные покровы человека заселили микробные популяции, наиболее приспособленные к специфическим условиям каждого конкретного биотопа. Формирование качественного и количественного состава микрофлоры регулируется сложным механизмом межмикробных взаимодействий внутри каждой микроэкосистемы, а также контролируется физиологическими факторами организма-хозяина в динамике его жизни. Микробные биоценозы являются достаточно чувствительными биологическими системами, реагирующими на многие факторы. Их состав и функции зависят от возраста человека, пола, особенностей питания, климата, экологических условий и др. [16, 21, 75, 83, 105].

С позиций онтогенеза заселение организма человека микрофлорой начинается с процесса прохождения плода через генитальный тракт матери во время родов и главным источником первоначальных микроорганизмов, на основе которых формируются биоценозы каждого отдельного индивидуума, являются представители влагалищного биоценоза матери [2, 9, 10, 48, 101, 153, 159].

Однако все ключевые механизмы селективного отбора наиболее эффективных симбионтов и формирования состава микробных популяций в различных биотопах сложились филогенетически и подчиняются общим закономерностям. Причем отдельные микробные биоценозы активно взаимодействуют между собой и с организмом хозяина, образуя единую микроэкологическую систему, являющуюся важной многофункциональной интегральной частью организма человека [6, 26, 62, 103, 105].

Специфика расселения различных микробных популяций по отдельным биотопам макроорганизма коррелирует со сложившимися там условиями для обитания микроорганизмов. Наиболее густо заселенной экосистемой является толстокишечный биотоп, в котором сконцентрировано около 60% микрофлоры человека. 15–16% микроорганизмов находится в ротоглотке, 15–20% микробных популяций заселяет кожные покровы, в вагинальном биотопе у женщин содержится 9–10% микрофлоры. Общая численность микробных клеток, колонизирующих организм человека, достигает 10¹⁴–10¹⁵, т.е., как уже отмечалось, на 1–3 порядка больше, чем собственных клеток хозяина.

Нормофлора толстой кишки. Большинство исследований в области микроэкологии человека посвящены изучению состава и функций биоценоза толстой кишки, наиболее густо заселенной микрофлорой. Известно, что в толстокишечном биотопе обнаружены представители 17 семейств, 45 родов и более 400 видов микроорганизмов [105, 106].

Однако в любом биоценозе всегда доминируют «характерные» группы микроорганизмов, количество видов которых невелико, но в численном отношении они составляют основу биоценоза. Это так называемая индигенная (облигатная, главная, резидентная, аутохтонная) микрофлора. Состав нормальной биоценоза толстой кишки у детей и взрослых приведен в таблице 1.

Вторая группа представителей любого биоценоза — факультативная (добавочная, сопутствующая) микрофлора, концентрация клеток которой не превышает 5% от общей численности. Третья группа представителей биоценоза — транзиторная (аллохтонная, случайная, остаточная) микрофлора в количественном отношении в норме не должна превышать 0,01% [6, 9, 10, 14, 16, 69, 137, 161].

Индигенная микрофлора биоценоза толстой кишки, несмотря на огромное видовое многообразие биоты данной экосистемы, представлена всего лишь несколькими группами сахаролитичес-

ких аспорогенных анаэробных бактерий, которые выполняют ключевую роль в поддержании оптимального состава биоценоза и его функций. Это, преимущественно, бактерии из родов Bifidobacterium, Lactobacillus и Propionibacterium, составляющие основу как первичного толстокишечного нормобиоценоза, формирующегося у здорового новорожденного еще в неонатальном возрасте, так и нормофлоры взрослых людей всех возрастов. В процессе старения организма наблюдается лишь некоторое снижение концентрации сахаролитической флоры, что обусловлено возрастными метаболическими, гормональными и иммунными изменениями. Известно, что в кишечном биоценозе здоровых детей грудного возраста, находящихся на естественном вскармливании, сахаролитические грамположительные аспорогенные анаэробы составляют до 99 % всей от уровня микробной популяции, а в кишечнике здоровых взрослых — до 95 % [48, 86, 98, 101, 103, 104, 106, 113, 131, 144].

Удельный вес всех других многочисленных компонентов биоценоза, относящихся к факультативной и транзиторной микрофлоре, в норме не превышает 5 %.

В толстокишечном биоценозе здорового человека любого возраста, как правило, преобладают бактерии рода Bifidobacterium. Это облигатно-анаэробные, грамположительные, неподвижные, аспорогенные, сахаролитические бактерии, основными продуктами углеводного метаболизма которых являются уксусная и молочная кислоты с примесями муравьиной и янтарной кислот. Бифидофлора способна синтезировать также аминокислоты, полисахариды, витамины рибофлавин (витамин В₂), тиамин бромид (витамин В₁), пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆), пантотеновую и фолиевую кислоты и другие биологически активные метаболиты [31, 32, 89, 115, 131, 144].

Бифидобактерии улучшают процессы гидролиза и всасывания липидов, белков, углеводов, участвуют в минеральном обмене, препятствуют колонизации кишечника условно-патогенными микроорганизмами [31, 32, 113]. Из 24 видов, составляющих род Bifidobacterium, 5 видов считаются наиболее физиологичными для организма человека: B. bifidum, B. longum, B. infantis, B. breve и B. adolescentis [31, 32].

Очевидно, что чем шире различные виды бифидобактерий представлены в составе нормобиоценоза каждого отдельного индивидуума, тем более многогранный спектр физиологически полезных воздействий будет оказывать бифидная популяция микробиоты на макроорганизм. Это, в первую очередь, касается антагонистической активности, кислотообразующей способности, спектра ферментируемых углеводов, синтеза витаминов и полисахаридов, поскольку данные свойства значительно отличаются не только у различных видов бифидобактерий, но и имеют заметные внутривидовые колебания. Так, установлено, что у большинства здоровых детей, находящихся на грудном вскармливании, из кишечного содержимого выделяли бифидобактерии в виде ассоциаций 2–3 видов [32]. При этом интересно отметить, что наиболее широко используемый для нормализации кишечной микрофлоры вид *B. bifidum* является наиболее инертным в отношении спектра метаболизируемых сахаров и других биологических активностей.

Физиологически ценным компонентом биоценоза толстой кишки являются лактобациллы. Эти облигатно- или факультативно-анаэробные (микроаэрофильные) молочнокислые бактерии широко распространены в организме человека. Лактобациллы обнаруживаются во всех биотопах пищеварительного тракта, начиная с ротовой полости и завершая прямой кишкой, являются доминирующей флорой влажного биотопа. В толстой кишке концентрация лактобацилл достигает 10^{10} КОЕ/г [68, 74, 80].

Спектр физиологических функций лактобациллярной популяции человеческой микробиоты чрезвычайно широк. Эти микроорганизмы отличаются высокими колонизационными свойствами, реализующимися за счет синтеза молочной кислоты, перекиси водорода, лизоцима, антибиотических компонентов, лактоцинов, подавляющих жизнедеятельность многих патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Кроме того, лактобациллы активно конкурируют с потенциальными патогенами за лимитируемые питательные субстраты и места адгезии на эпителии, стимулируют деятельность иммунной системы хозяина. В частности, в последние годы вызывает интерес способность отдельных кислоторезистентных лактобацилл пролиферировать в желудке и конкурировать с *Helicobacter pylori*, способствуя элиминации данных микроорганизмов [57–59, 68, 74, 76, 77, 80, 134, 151].

Лактобациллы не только выполняют важную роль в поддержании колонизационной резистентности организма, но и участвуют в пищеварительной, биосинтетической, детоксифицирующей и других функциях нормофлоры человека. Наряду с бифидобактериями они играют значительную роль в метаболизме белков, жиров, углеводов, нуклеиновых кислот, желчных кислот, холестерина, гормонов, оксалатов. Они также способны деградировать отдельные токсины, канцерогены, аллергены. Препятствуют всасыванию токсичных продуктов метаболизма, в первую очередь аммиака и отдельных аминов, предупреждают избыточное развитие гнилостных процессов в кишечнике, инактивируют вредные, в том числе канцерогенные ферменты и др. [67, 68, 74, 80, 89, 160].

Чем шире видовой состав лактобациллярной компоненты микробиоты, тем более широкий спектр физиологических функций она будет выполнять. Чаще всего из биотопов человека выделяется 6 видов лактобацилл: *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. brevis* и *L. salivarius* [74].

Все эти микроорганизмы имеют как межвидовые, так и внутривидовые различия по большинству свойств и активностей. Поэтому общая концентрация клеток *Lactobacillus* в определенном биотопе не является надежным показателем высокого физиологического потенциала данной популяции. Важное значение имеют ее биологические свойства, в частности, антагонизм в отношении потенциальных патогенов и ферментативная активность [71].

При анализе индигенной дружественной микрофлоры человека следует отдельно остановиться еще на одной группе сахаролитических апатогенных анаэробов, относящихся к роду *Propionibacterium*. Несмотря на убедительные данные, свидетельствующие о постоянном присутствии пропионобактерий в различных биотопах человека [28, 29, 85, 87, 91, 170], исследований, посвященных физиологической значимости данной группы прокариот, как одного из наиболее важных компонентов индигенной микрофлоры, значительно меньше, чем аналогичных исследований относительно лактобацилл и бифидобактерий.

Возможно, это связано с тем, что, согласно современной классификации бактерий [117], к роду *Propionibacterium* относятся виды *P. acnes* и *P. avidum*, которые в отдельных случаях могут играть этиологическую роль в развитии некоторых воспалительных заболеваний [22, 61]. Однако эти микроорганизмы значительно отличаются от «классических» пропионобактерий, которые еще называют «молочными» из-за их широкого применения в сыроделии.

Наиболее ценными и всегда безвредными компонентами анаэробной популяции нормофлоры человека из пропионово-кислых бактерий являются виды *P. freudenreichii* ssp. *shermanii* и *P. acidipropionici*. Накопленные к настоящему времени данные позволяют сделать заключение о важном вкладе многофункциональной биологической активности этих бактерий в суммарный физиологический потенциал нормоаутофлоры. Индигенные пропионовокислые бактерии активно участвуют в симбиотном пищеварении за счет ферментации широкого спектра углеводов. Накапливаемые при этом органические кислоты, преимущественно пропионовая и уксусная, препятствуют размножению патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, оздоравливают микроэкосистему кишечника. Кроме того, пропионовокислые бактерии синтезируют широкий спектр других антибактериальных компонентов (пропионинов), активных в отношении энтеробактерий, гнилостных бактерий, грибов и других микроорганизмов. Особый интерес вызывает антивирусная активность отдельных пропионинов [28, 156, 170].

В то же время пропионовокислые бактерии значительно стимулируют рост бифидофлоры, проявляют антиоксидантные и антимутагенные свойства, являются рекордсменами среди прокариот по синтезу кобаламина [1, 11, 12, 28, 29, 46, 84, 85, 87, 109 – 111, 168].

Таким образом, есть все основания утверждать о значительной роли пропионовокислой популяции в физиологическом функционировании микроэкологической системы организма человека. В частности, по данным И.И. Сидорчука, при развитии дисбиотических расстройств у детей в первую очередь в кишечном биоценозе снижается уровень пропионовокислых бактерий, что влечет за собой угнетение бифидобактерий и лактобацилл. И, напротив, при нормализации эубиоза сначала увеличивается количество пропионовокислых бактерий, а затем остальных анаэробных сахаролитиков [91].

Таким образом, бифидобактерии, лактобациллы и пропионовокислые бактерии представляют собой базовый, наиболее «дружественный» компонент главной (облигатной, индигенной, резидентной) микрофлоры человека.

К группе индигенной микрофлоры обычно присоединяют и бактериоиды (роды *Bacteroides* и *Fusobacterium*), учитывая высокую концентрацию данных микроорганизмов в кишечном биотопе, особенно у взрослых (до 10^{10} КОЕ/г) [61, 82, 89, 101, 123]. Однако бактериоиды — это условно-патогенные микроорганизмы и при нарушении физиологического баланса между основными компонентами биоценоза могут приводить к многообразным инфекционно-септическим осложнениям [23, 47, 61, 119, 123, 127].

К родам *Bacteroides* и *Fusobacterium*, наиболее часто встречающимся в биотопах человека, относятся облигатно-анаэробные грамотрицательные бактерии, характеризующиеся многими

полезными для организма человека функциями. Они активно ферментируют многие углеводы и пептоны с накоплением органических кислот, метаболизируют липиды и протеины, участвуют в химических преобразованиях холестерина, желчных кислот, стероидных гормонов, стимулируют иммунную систему. Поселившись в открытых полостях человека, бактериоиды приобрели экологические ниши, наиболее полно соответствующие их питательным потребностям. Причем, являясь облигатными анаэробами, бактериоиды обнаруживаются не только в практически бескислородной толстой кишке, но также в ротовой полости, тонкой кишке, урогенитальном тракте женщин. Это позволяет утверждать о том, что эволюционно сложились достаточно выгодные симбиотические отношения между организмом человека и бактериоидами. Но такой тип отношений сохраняется только в условиях эубиоза, в поддержании которого ключевую роль играют бифидобактерии, лактобациллы и пропионовокислые бактерии. Преобладание в биотопе указанных микроорганизмов, энергетический метаболизм которых преимущественно ограничивается анаэробной ферментацией углеводов с накоплением низкомолекулярных органических кислот, приводит к селективной пролиферации кислоторезистентных сахаролитических вариантов бактериоидов, ограничению бесконтрольного роста бактериоидной популяции и проявления ею агрессивных свойств в отношении организма-хозяина.

Несмотря на обладание широким набором факторов вирулентности, стремление бактериоидов к расширению сферы обитания за пределы приэпителиальных биопленок сдерживается строгим анаэриозом данной группы бактерий и невозможностью сохранять жизнеспособность в кислородсодержащих тканях и системах. Однако в патофизиологических условиях бактериоиды способны реализовать свой чрезвычайно высокий вирулентный потенциал, к которому, в частности, относится синтез эндотоксина, энтеротоксина, коллагеназы, нейраминидазы, дезоксирибонуклеазы, гепариназы, фибринолизина, лейкоцидина, способность подавлять фагоцитоз и др.

Бактериоиды могут быть причиной гнойно-воспалительных заболеваний различной локализации (аппендицита, перитонита, сепсиса, эндокардита, парапроктита, гангрены отдельных органов, раневой инфекции, воспалительных процессов полости рта, инфекционно-воспалительных заболеваний половых органов, послеоперационных осложнений и др.) [61]. По имеющимся данным от 5 до 10 % диарей вызывается энтеротоксигенными вариантами вида *B. fragilis* [127].

Характерно, что в большинстве случаев бактериоиды преодолевают ограничения, связанные с анаэриозом, вступая в симбиотические отношения с другой агрессивной микрофлорой, более толерантной к кислороду. Поэтому бактериоиды являются частыми участниками микст-инфекций, отличающихся быстрым развитием, остротой течения, трудностями диагностики и лечения. Однако при формировании предрасполагающих условий, приводящих к снижению кислорода и окислительно-восстановительного потенциала в тканях (некрозы, травмы, сужение сосудов), при хирургических вмешательствах, злокачественных новообразованиях, диабете, лейкозе, массивной антибиотикотерапии, применении иммунодепрессантов, кортикостероидов, бактериоиды могут выступать в качестве самостоятельного этиологического фактора в развитии тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний [61, 119, 123, 127].

Таким образом, несмотря на эволюционно сформировавшиеся симбиотические отношения между организмом человека и бактериоидами, данные отношения являются более сложными и напряженными, чем с облигатно апатогенными сахаролитическими грамположительными анаэробами (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Propionibacterium*). Обладая широким спектром агрессивных свойств, бактериоиды постоянно стремятся к росту своей популяции и расширению сферы ее обитания и только

благодаря совместной деятельности макроорганизма и наиболее дружественных ему симбионтов (что является наиболее важным звеном функционирования системы антинфекционной резистентности организма) сдерживается активизация бактериоидов, их бесконтрольный рост и реализация вирулентных свойств.

Таким образом, макроорганизм в процессе эволюции выработал механизм поддержания дружественных взаимовыгодных отношений не только с апатогенными сапрофитами, но и с условно-патогенными микроорганизмами. Однако данная форма симбиоза легко переходит во взаимную агрессию при развитии микробиологических нарушений.

В толстокишечном биотопе здоровых людей распространены представители еще одного рода строго анаэробных бактерий — *Eubacterium*. Это грамположительные, аспорогенные, полиморфные, подвижные или неподвижные хемоорганотрофы. У детей в период грудного вскармливания они высеваются чрезвычайно редко, однако у взрослых выявляются с большой частотой и в высоких концентрациях (до 10^{10} КОЕ/г) [47]. Роль этих микроорганизмов, как и бактериоидов, до настоящего времени изучена недостаточно, однако известно, что отдельные виды эубактерий могут преобразовывать холестерин в копростанол, участвовать в деконъюгации желчных кислот. Причем главную роль в биологических превращениях стероидных соединений приписывают именно эубактериям [60].

Кроме того, многие эубактерии метаболизируют углеводы и пептоны с накоплением масляной, уксусной, муравьиной и других органических кислот, используемых эпителиоцитами в обменных процессах. Род *Eubacterium* в настоящее время насчитывает более 30 видов, из которых 28 являются сахаролитическими, т.е. способны ферментировать углеводы с накоплением смеси низкомолекулярных жирных кислот. Именно эта группа эубактерий является физиологической для организма-хозяина и представляет собой один из компонентов микробиоты, в норме сосуществующей с макроорганизмом на основе взаимовыгодных симбиотических отношений. Отдельные варианты сахаролитических эубактерий способны синтезировать витамины, в частности кобаламин, аминокислоты (аланин, валин, изолейцин), расщеплять целлюлозу, участвовать в обмене стероидных гормонов. Вместе с тем, следует отметить, что, как и в случае бактериоидов, сахаролитический кластер эубактерий в кишечном биотопе поддерживается благодаря регулирующей деятельности ключевых индигенных анаэробов из родов: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, которые формируют в биотопе условия, создающие селективные преимущества для безвредных популяций достаточно неоднородного рода *Eubacterium*, внутри которого известно много патогенов. Установлено, что представители 16 видов эубактерий могут служить этиологическим фактором развития в организме человека разнообразных инфекционных процессов [170]. Хорошо известна этиологическая роль эубактерий в развитии плевро-пульмональных гнойных осложнений, воспалительных заболеваний ротовой полости, инфекционных эндокардитов, артритов, инфекций мочеполовой системы, сепсиса, абсцессов мозга и прямой кишки, послеоперационных осложнений [23, 47].

Строго анаэробные грамположительные кокки рода *Peptostreptococcus* также часто встречаются в высоких концентрациях в кишечнике здоровых взрослых людей (10^9 – 10^{10} КОЕ/г). Как и эубактерии, они практически отсутствуют в биотопах младенцев, находящихся на естественном вскармливании. Род *Peptostreptococcus* включает 5 видов. Из них 4 вида сбраживают углеводы с образованием по отдельности или в различных сочетаниях широкого спектра кислот (уксусная, муравьиная, пропионовая, масляная, изомасляная, валериановая, капроновая, янтарная) и газа. Следует отметить, что пептострептококки относятся к одним из наиболее распространенных возбудителей анаэробных инфекций. Их часто выделяют из очагов

инфекций при септицемиях, остеомиелитах, гнойных артритов, аппендицитах, гингивитах, пародонтозах и других заболеваниях [47, 61].

В последние годы большое значение придается строгим анаэробам рода *Clostridium* как одному из факультативных представителей нормофлоры здорового человека. Известно, что данная группа грамположительных, часто подвижных, спороносных прокариотных организмов при эубиозе принимает участие в деконъюгации желчных кислот [47], трофической поддержке колоноцитов за счет снабжения их масляной и другими низкомолекулярными жирными кислотами [43], поддержании колонизационной резистентности кишечного биотопа за счет подавления агрессивных микроорганизмов, в частности патогенных клостридиев [122].

По имеющимся данным в кишечнике новорожденных клостридии появляются уже к 6–7 суткам жизни и могут достигать уровня 10^6 – 10^7 КОЕ/г. В последующем их частота выделения и популяционный уровень резко снижается у детей, находящихся на естественном вскармливании, однако может возрастать до 10^8 КОЕ/г в кишечнике младенцев, вскармливаемых искусственными смесями, причем в клостридиальной популяции в данном случае часто обнаруживаются патогенные виды *Clostridium perfringens* и *C. difficile*. У взрослых здоровых людей концентрация клостридиев в кишечнике может достигать 10^6 – 10^7 КОЕ/г. При нарушении питания и особенно при преобладании в диете мясной пищи концентрация данных микроорганизмов может заметно возрастать [66].

Клостридии представляют собой один из наиболее крупных родов в мире прокариот. Они состоят из большого количества видов, которые условно разделяют на сахаролитические, пептолитические и пуринолитические. Очевидно, что при эубиозе в кишечном биоценозе преобладают сахаролитические клостридии, для развития которых в биотопе создаются благоприятные условия за счет функционирования защитных индигенных бактерий. Появление и увеличение популяции пептолитических или пуринолитических клостридиев свидетельствует о снижении популяционного уровня и защитных функций индигенной сахаролитической флоры [122]. Особую опасность эндогенные клостридии представляют как этиологический фактор развития антибиотико-ассоциированного псевдомембранозного колита, возбудителем которого в 90–100% случаев является *Clostridium difficile* [35, 36, 61, 149, 165].

Не менее опасными являются другие патогенные клостридии, которые, попадая в пищеварительный тракт человека, могут там длительно сохраняться и при благоприятных условиях резко увеличивать свои популяции, вызывая самостоятельно или в ассоциациях с аэробами многие опасные заболевания, в частности тяжелые анаэробные инфекции, в том числе «газовую гангрену», столбняк, ботулизм и другие [61].

В основе патогенности клостридиев лежит их способность синтезировать и выделять в окружающую среду высокоэффективные токсины. Особая опасность клостридиальных инфекций заключается в спорообразующей природе возбудителя. Споры клостридий отличаются высокой устойчивостью к неблагоприятным факторам, инактивирующим вегетативные формы бактерий. Они практически нечувствительны к большинству химиотерапевтических препаратов, могут сохраняться в течение длительного времени в состоянии анабиоза, а при благоприятных условиях прорастать и размножаться. Из-за широкого распространения клостридиев в природе, их вегетативные клетки и споры в больших количествах постоянно попадают в пищеварительный тракт человека. Если преобладающая часть вегетативных клеток погибает при воздействии специфических и неспецифических факторов защиты макроорганизма, споры беспрепятственно достигают толстого кишечника. Однако нормальное функционирование защитной сахаролитической флоры, закисляющей среду

кишечника, препятствует прорастанию клостридиальных спор и способствует их элиминации из организма. Поэтому в биотопах здорового человека присутствуют только апатогенные сахаролитические клостридии в вегетативной форме, количество клеток которых контролируется защитными функциями индигенной флоры и хозяина и не превышает 10^7 КОЕ/г, что составляет не более 0,001 % от всей микробиоты человека.

В отдельных работах указывается на определенную роль в функционировании биоценозов тонкой и толстой кишки актиномицетов, часто встречающихся в данных биотопах [82]. В связи с тем, что актиномицеты чрезвычайно широко распространены в природе, они постоянно попадают в пищеварительный тракт человека, и некоторые из видов в процессе филогенеза приспособились к существованию в отдельных микробиотопах. Особенно часто актиномицеты выделяются из ротовой полости. Обычно это представители рода *Actinomyces*. По уровню организации данные микроорганизмы занимают промежуточное положение между бактериями и грибами. С последними их объединяет способность формировать ветвящийся мицелий. Актиномицеты морфологически чрезвычайно полиморфны. В культуре часто встречаются клетки V- и Y-образной формы, сходные с клетками пропионовых кислотных бактерий, микобактерий или коринебактерий, а также разветвленные нитевидные клетки различной длины. В отличие от стрептомицетов представители рода *Actinomyces* спор не образуют [61].

Актиномицеты являются грамположительными, неподвижными, с различной кислотоустойчивостью, облигатными или факультативными анаэробами. Отличаются неприхотливостью к составу среды благодаря собственным биосинтетическим возможностям. Ферментативная активность актиномицетов достаточно разнообразна. Среди этих микроорганизмов существуют сахаролитические виды, ферментирующие широкий спектр углеводов. Конечными продуктами ферментации глюкозы являются молочная, уксусная, муравьиная и янтарная кислоты без образования газа. Многие актиномицеты способны к продукции витаминов группы B, обладают антагонистической активностью, обусловленной синтезом активных антибиотиков. Известно, что среди актиномицетов встречаются суперпродуцеры антибиотиков, что используется в микробиологической промышленности [44].

Вместе с тем, несмотря на обладание отдельными актиномицетами полезными свойствами, увеличение концентрации этих микроорганизмов в биотопах человека следует рассматривать как патологические изменения в составе микробиоты, поскольку среди актиномицетов, особенно их облигатно анаэробных групп, содержится достаточно много видов, патогенных для человека. Особую опасность представляют возбудители актиномикоза — хронического гранулематозного гнойного поражения различных систем и органов с характерной инфильтрацией тканей, абсцессами и свищами, плотными зернами (друзами) в гное [61]. У иммунодефицитных больных актиномикоз приводит к дальнейшим серьезным нарушениям в иммунной системе, а при метастазировании актиномицетов в головной мозг и другие внутренние органы заболевание в большинстве случаев имеет летальный исход.

Наиболее часто этиологическим фактором актиномикоза являются представители вида *Actinomyces israeli*, реже — *A. albus*, *A. bovis*, *A. naeslundii* и др. Практически все патогенные актиномицеты отличаются наличием протеолитической, амилитической и липолитической активности, способны расщеплять белки крови и тканей человека. Факторы патогенности актиномицетов изучены мало. Известно, что они не синтезируют экзотоксинов, однако продуцируют ряд ферментов, выполняющих функции факторов агрессии и защиты от иммунной системы. Из-за способности патогенных актиномицетов формировать капсулы фагоцитоз в очаге актиномикоза носит незавершенный характер [61].

Основным резервуаром эндогенных актиномицетов является ротовая полость. Уровень актиномицетной популяции всегда возрастает при патологических изменениях в данном биотопе. Клеток актиномицетов особенно много в строме зубного камня, в десневых карманах, кариозных зубах, криптах миндалин. Из этих очагов при благоприятных условиях актиномицеты диссеминируют в другие места обитания. Они часто выделяются из конкрементов желчевыводящих и мочевых путей, слонных желез. Опасность патологического увеличения популяций актиномицетов в биотопах человека заключается и в высокой жизнеспособности этих организмов, не уступающей спороносным патогенам, резистентным к неблагоприятным изменениям условий внешней среды [61].

Из анаэробных факультативных компонентов микробиоты человека примерно в 50% случаев выделяются грамотрицательные облигатно-анаэробные кокки рода *Veillonella*, который включает единственный вид *V. parvula*. В норме уровень этих микроорганизмов не превышает 10^5 – 10^6 КОЕ/г. Вейлонеллы отличаются сложными питательными потребностями, углеводы ферментируют слабо, однако способны метаболизировать лактат с образованием ацетата, пропионата, углекислого газа и водорода. Из серосодержащих аминокислот образуют сероводород. Способность вейлонелл синтезировать в процессе своего метаболизма значительные количества газов является причиной диспепсических расстройств при их избыточном размножении в пищеварительном тракте.

Из аэробного компонента факультативной нормальной толстокишечной микрофлоры наибольшее значение имеют микроорганизмы видов *Escherichia coli* и *Enterococcus faecium*. Это наиболее численная аэробная часть нормофлоры (до 0,01 % от общей микробной популяции толстой кишки), которая в норме способствует стимуляции иммунореактивности организма за счет постоянного антигенного раздражения системы локального иммунитета. Кроме того, эшерихии способны синтезировать витамины группы В и К, антибактериальные вещества (колицины и микроцины) [86, 89]. Однако при снижении популяции и ослаблении протекторных свойств сахаролитических анаэробов, концентрация клеток аэробной флоры может увеличиваться, проявляя целый ряд патогенных свойств (продукция гемолизина, энтеротоксинов, подавление фагоцитоза и др.). Одной из наиболее серьезных опасностей превышения концентрации эшерихий и энтерококков выше допустимой является способность этих микроорганизмов мигрировать в мезентеральные лимфатические узлы и кровь, что сопровождается инфицированием паренхиматозных органов (печень, селезенка, мозг, почки, легкие) с развитием многочисленных экстраинтестинальных инфекций (сепсис, менингит, пиелонефрит, перитонит и др.) [37, 38, 73, 171, 172].

Следует отметить, что инфекционные осложнения, вызываемые как эшерихиями, так и энтерококками при увеличении их популяционного уровня в биоценозе, уже на протяжении многих лет являются одной из наиболее серьезных проблем инфекционной медицины. Обычно это наблюдается при снижении колонизационной резистентности макроорганизма из-за уменьшения концентрации сахаролитических анаэробных симбионтов и недостаточности иммунной защиты. В таких условиях обычно увеличивается уровень аэробной популяции биоценоза и ее агрессивные свойства, позволяющие данной микрофлоре преодолеть барьер приэпителиального слоя и способствовать транслокации ее клеток во внутреннюю среду организма. Чаще всего транслокация эшерихий и энтерококков имеет место при массивной антибиотик-, химио-, гормональной и иммунодепрессивной терапии, подавляющей индигенную флору и способствующей селективной пролиферации *coli*-бактерий и *E. faecium* с высокой лекарственной резистентностью.

Характерно, что в норме не менее 90% эшерихиозной популяции представляет собой лактозоположительные варианты,

сбраживающие углеводы с образованием органических кислот, преимущественно молочной, уксусной, муравьиной и пировиноградной. Причем физиологическая направленность ферментативной деятельности кишечной палочки обусловлена в значительной степени влиянием на ее метаболизм сахаролитических анаэробов. Последние, с одной стороны, контролируют популяционный уровень эшерихий, с другой стороны, создают в экосистеме биологические условия, вынуждающие *coli*-бактерии направлять свой метаболический потенциал на ферментацию углеводов.

Вместе с тем грань, разделяющая физиологические и патогенные воздействия эшерихий на организм хозяина, очень тонкая и это связано с уникальным фенотипическим полиморфизмом этих микроорганизмов. В нормальной популяции *E. coli* могут одновременно встречаться клоны мутуалистов, функционирующих в кишечном биотопе на основе взаимовыгодного симбиоза с организмом хозяина; комменсалы, получающие выгоду от взаимодействия с хозяином, но в определенных условиях способны вызывать патологические процессы (потенциальные патогены); паразиты (истинные патогены) и «случайные» симбионты (транзиторная кишечная палочка) [38].

Соотношение между отдельными кластерами эшерихий зависит от микрoэкологической ситуации в кишечнике. При снижении концентрации и активности защитной индигенной микрофлоры в популяции эшерихий могут произойти изменения, способствующие увеличению клонов облигатных и потенциальных патогенов. Наиболее часто данные изменения являются следствием увеличения общей концентрации клеток эшерихиозной популяции. Опасность такого типа микрoэкологических нарушений становится очевидной, если принять во внимание чрезвычайно широкий набор факторов патогенности *E. coli*: эндотоксины, экзотоксины, цитотоксины, факторы адгезии, колонизации и инвазии, антилизоцимная и антикомплемментарная активность, способность подавлять фагоцитоз, гистоповреждающие ферменты и метаболиты, гемолизис, резистентность к лекарственным препаратам, способность клеток к L-трансформации, синтез колицинов и др. Причем многие из перечисленных свойств кодируются плазмидами и могут легко передаваться близкородственным особям, формируя обширную популяцию агрессивной по отношению к хозяину флоры [37 – 39, 61, 120, 124, 154, 172].

Таким образом, фенотипический полиморфизм эшерихиозных популяций, удивительная пластичность структурного и энергетического метаболизма этих бактерий, позволяющая им быстро адаптироваться в новых условиях жизни, высокая природная резистентность к лекарственным препаратам и способность увеличивать ее путем приобретения плазмид от других резистентных бактерий заставляют с большим вниманием относиться к увеличению популяции эшерихий в кишечном биотопе, что часто наблюдается при ослаблении защитного анаэробно-сахаролитического звена в кишечном биоценозе и развитии иммунодефицитных состояний. Для оценки опасности увеличения эшерихиозных популяций в организме человека достаточно учесть данные, свидетельствующие о том, что при большинстве инфекционно-воспалительных заболеваний терапевтического, акушерско-гинекологического и хирургического профиля бактерии вида *E. coli* самостоятельно или в ассоциации с другими возбудителями играют роль ведущего этиологического фактора. При этом высказывается мнение, что практически не существует органа или системы, в которых эшерихии не могли бы спровоцировать развитие инфекционного процесса [38].

Энтерококки вида *E. faecium* так же, как и эшерихии, еще до недавнего времени рассматривались как симбионты человека, оказывающие только положительное влияние на здоровье хозяина. Эти микроорганизмы являются постоянными обитателями не только кишечника, но также ротовой полости и уrogenитального тракта практически здоровых людей. Однако в последнее время энтерококки рассматривают в качестве возбудителей раз-

личных инфекционных патологий с прогрессирующей резистентностью к большинству современных антибактериальных препаратов. По имеющимся данным энтерококки могут служить этиологическим фактором развития инфекций крови, почек и мочевыводящей системы, брюшной полости, органов половой системы, эндокарда, мягких тканей, уха, параназальных синусов, легких, тканей периодонта, желчевыводящих путей, послеоперационных и послеродовых гнойно-воспалительных осложнений [17, 61, 116, 126, 128, 129, 141, 142, 152].

Как и эшерихии, энтерококки хорошо приспособлены к жизни в биотопах человека и, кроме того, обладают широким спектром факторов агрессии, позволяющим им в определенных условиях мигрировать во внутреннюю среду организма, вызывая у иммунодефицитных больных бактериемию, сепсис и септикопиемию. Известно, что в современных условиях этиологическим фактором до 10 % неонатальных инфекций, почти половина из которых завершается летальным исходом, являются энтерококки [40, 51]. Они также являются возбудителями 5–10 % гинекологических инфекций [40]. Известно, что под воздействием отдельных антибиотиков *E. faecium* может повышать природную способность к подавлению фагоцитоза и защите от иммуноглобулинов, а также способен трансформироваться в резистентные L-формы, что позволяет энтерококкам длительное время персистировать в организме хозяина [17, 141].

Транзиторная (аллохтонная, остаточная) микрофлора толстокишечного биоценоза представлена условно-патогенными энтеробактериями родов: *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Serratia*, *Hafnia*, *Kluyvera* и др., бактериями родов *Staphylococcus* и *Pseudomonas*, дрожжеподобными грибами рода *Candida* и др. Суммарный популяционный уровень данной группы микроорганизмов не должен превышать 0,001 % от общего количества микрофлоры [62, 69, 70, 72]. При увеличении концентрации условно-патогенная микрофлора способна реализовать присущие ей признаки вирулентности и явиться этиологическим фактором развития эндогенного инфекционного процесса различной локализации [38, 70, 73, 94, 166].

Транзиторные энтеробактерии могут входить в состав кишечной микробиоты в количествах, не превышающих 10^4 КОЕ/г. Увеличение их концентрации, что сопровождается реализацией патогенных свойств и развитием эндогенных инфекций, наблюдается при снижении колонизационной резистентности биотопа, в первую очередь обусловленной ослаблением индигенного сахаролитического компонента кишечного биоценоза.

Бактерии рода *Staphylococcus* в большинстве случаев выселяются из всех биотопов организма человека. В норме они представлены сапрофитными стафилококками, преимущественно из вида *S. epidermidis*. Концентрация стафилококков в кишечнике здорового человека не превышает 10^3 КОЕ/г. Патогенные стафилококки (*S. aureus*) обнаруживаются в количестве не выше 10^2 КОЕ/г и при нормальном функционировании микробиологической системы не вызывают в организме патологических процессов. Развитие эндогенных стафилококковых инфекций возможно только при снижении колонизационной резистентности организма [166].

В последние годы заметно усилилось внимание к еще одной группе транзитных микроорганизмов — спороносным аэробным бактериям рода *Bacillus*. Эти микроорганизмы широко распространены в природе, особенно в почве, часто обнаруживаются в продуктах питания, с которыми в значительных концентрациях попадают в пищеварительный тракт человека. Бациллы, как правило, отсутствуют у здоровых младенцев, получающих естественное питание, а у здоровых взрослых людей их уровень не превышает 10^4 КОЕ/г. Наиболее часто из кишечного содержимого выделяются представители вида *Bacillus subtilis*, значительно реже — *B. cereus*. Толстая кишка не является благоприятным биотопом для длительного функционирования облигатно

аэробных бацилл, однако при попадании в больших концентрациях в проксимальные отделы пищеварительного тракта бактерии рода *Bacillus*, в том числе и *B. subtilis*, способны вызывать инфекционные осложнения, в том числе токсикоинфекции [47, 65, 145, 155].

Из дрожжеподобных грибов рода *Candida* наиболее часто в кишечном и других биотопах здорового человека обнаруживаются виды *C. albicans* и *C. tropicalis*. Их уровень в норме не должен превышать 10^4 КОЕ/г. Увеличение концентрации грибов, особенно у иммунокомпрометированных лиц, может сопровождаться развитием кандидозов [3, 8, 18, 34, 50, 143].

По имеющимся данным из кишечника здоровых людей уже выделено более 400 видов микроорганизмов [103]. Но при этом следует учитывать, что большинство из этих микроорганизмов представляет собой транзитную, случайную микрофлору. Пищеварительный тракт человека является открытой биологической системой, в которую постоянно попадает огромное количество разнообразных микроорганизмов, особенно с пищей. Многие из этих микроорганизмов в живом состоянии попадают в кишечник, пополняя полостную микрофлору. Однако в здоровом организме они не имеют клинического значения и не играют заметной роли в функционировании микробиологической системы, поскольку их пребывание в кишечнике в основном является кратковременным. Часть транзитных микроорганизмов удаляется из кишечника с фекалиями, а остальные преимущественно лизируются. Высвобождающиеся при разрушении клеток компоненты оказывают небольшое антигенное раздражение на локальную иммунную систему, вторая часть лизированной биомассы используется в качестве пищевого субстрата другими кишечными микроорганизмами или макроорганизмом.

Условно-патогенные клоны транзитной микрофлоры могут представлять опасность для здоровья человека только на фоне микробиологических нарушений, особенно сопровождающихся иммунодефицитными состояниями. В наибольшей степени развитию такой ситуации способствует массивная антибактериальная терапия, в результате которой резко подавляется защитная индигенная флора, и на этом фоне начинают пролиферировать антибиотикорезистентные патогены, как в монокультуре, так и в ассоциациях.

В здоровом организме микробиоценоз, состоящий из высокого популяционного уровня индигенной защитной флоры и незначительного количества условно-патогенных микроорганизмов, является открытой саморегулируемой экосистемой, способной самостоятельно поддерживать оптимальное соотношение между отдельными группами микробиоты. Постоянное присутствие в биоценозе условно-патогенных микроорганизмов, допустимая концентрация клеток которых строго контролируется защитными свойствами индигенной нормофлоры и иммунной системой хозяина, вносят определенный вклад в положительное воздействие эубиоза на организм хозяина. В частности, они участвуют в биосинтетической, обменной и пищеварительной функциях микробиоценоза, а постоянное антигенное раздражение кишечной стенки стимулирует местные иммунные механизмы макроорганизма. Однако при нарушении оптимального соотношения между компонентами биоценоза отдельные его нормальные представители могут явиться причиной эндогенных инфекций, приводить к сенсибилизации организма со многими клиническими проявлениями аллергического порядка, вызывать токсигенизацию, проявлять мутагенные свойства и оказывать многие другие отрицательные воздействия на организм хозяина.

Являясь основным резервуаром микрофлоры человека, толстокишечный биоценоз выполняет чрезвычайно широкий спектр функций, которые поддерживают нормальное состояние не только кишечника, но и других жизненно важных органов и систем макроорганизма [16, 43, 49, 79, 103, 137, 147].

Одной из наиболее значимых функций толстокишечной индигенной микрофлоры является ее активное участие в формировании колонизационной резистентности хозяина. Механизм этого участия многофункционален и проявляется в виде прямого воздействия индигенной флоры на транзитные микроорганизмы и их метаболиты за счет синтеза бактериоцинов, энзимов, органических кислот, аттрактантов и репеллентов, лизоцима и других ингибиторов, активной конкуренции за питательные субстраты и места адгезии, разрушения токсичных метаболитов, инактивации нежелательных ферментов, предупреждения транслокации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в лимфатические узлы, кровь и внекишечные органы и ткани.

Кроме того, нормофлора повышает колонизационную резистентность хозяина косвенным путем, в частности, активизацией иммунной системы. Иммуностимулирующая функция нормофлоры в наибольшей степени связана с пептидогликанами и тейхоевыми кислотами клеточных стенок индигенных лактобактерий, в первую очередь, бифидобактерий и лактоацилл. Эти вещества способны стимулировать фагоцитарную функцию макрофагов, усиливать активность естественных клеток киллеров, активизировать синтез секреторных иммуноглобулинов, интерферонов, различных цитокинов [15, 33, 49, 76, 100, 121, 134, 151].

Определенный вклад в суммарную иммуностимулирующую активность толстокишечной микробиоты вносит и липополисахарид О-антигена грамотрицательных бактерий. Показана его способность к индукции синтеза интерлейкинов, интерферонов, фактора некроза опухоли [67, 76, 95, 162]. Вместе с тем повышенные концентрации липополисахарида обладают выраженными иммуносупрессивными свойствами, вызывая нарушение функций лимфоидных клеток иммунной системы. Предполагается также участие липополисахарида в процессах адгезии и инвазии грамотрицательных бактерий [24, 103, 132, 150].

Согласно сложившимся представлениям основную функцию в реализации колонизационной резистентности кишечника играет приэпителиальный защитный барьер, состоящий из слоя слизи, молекул секреторного Ig A, индигенной микрофлоры и ее метаболитов [6, 43]. Именно этот механизм совместной защитной деятельности макроорганизма и его микрофлоры является наиболее трудно преодолимым препятствием на пути патогенных микроорганизмов к сайтам адгезии на эпителии [133, 135, 169]. Причем в области, непосредственно примыкающей к эпителию, всегда поддерживаются отрицательные значения окислительно-восстановительного потенциала, что способствует заселению этой зоны облигатными анаэробами, обладающими наиболее высоким антагонистическим потенциалом в отношении условно-патогенных микроорганизмов [6].

Особого внимания заслуживают адгезивные свойства микрофлоры. Каждый микроорганизм, поступающий в пищеварительный тракт извне или являющийся облигатным компонентом микробиоценоза, стремится прикрепиться к кишечному эпителию. Это позволяет ему занять наиболее удобную экологическую нишу, способную обеспечить микробную клетку легко доступной пищей (за счет попадания в зону пристеночного и мембранного пищеварения), защитить ее от конкуренции других микроорганизмов и предупредить элиминацию из кишечника в результате перистальтики.

Механизмы адгезии, сформировавшиеся в процессе эволюции у микроорганизмов, очень разнообразны. Они могут реализовываться как за счет неспецифических взаимодействий (электростатические, полярные, гидрофобные, ионные контакты, прикрепление посредством фимбрий и др.), так и за счет чрезвычайно прочных лиганд-рецепторных взаимодействий [6, 41, 42, 45, 79, 125].

Известно, что многие индигенные бактерии имеют специализированные лигандные структуры (адгезины), посредством которых прикрепляются к строго определенным (комплемен-

тарным) рецепторам, расположенным на эпителии. В частности, у грамположительных бактерий, в том числе бифидобактерий, лактоацилл и пропионовых кислотных бактерий в качестве адгезинов выступают липотейхоевые кислоты, являющиеся компонентами их клеточных стенок или лектинами [67, 74, 125].

Эпителий толстой кишки содержит рецепторы не только для полезной микрофлоры, но и для условно-патогенных микроорганизмов. Оказалось, что многие из этих рецепторов предназначены для распознавания эпителием отдельных гормонов и других сигнальных молекул, сходных по строению и отдельным свойствам с некоторыми бактериальными токсинами [6].

Одним из механизмов защиты макроорганизма от адгезии условно-патогенных микроорганизмов является экранирование эпителиальных рецепторов специальными поверхностными структурами, которые могут разрушаться условно-патогенными микробами при увеличении их популяции и повышении агрессивных свойств. Еще одним фактором защиты эпителия от колонизации «нежелательными» микроорганизмами является его постоянное обновление, при котором верхний слой вместе с содержащимися на нем колониями микрофлоры слущивается и заменяется новыми клетками.

Следует отметить, что микроорганизмы, эволюционируя, приобретают все новые механизмы адгезии. Установлена способность передачи признака адгезии посредством плазмид, а также с помощью других путей приобретения новых генов [6, 90]. Микробные клетки могут находить рецепторы для прикрепления не только на эпителии, но и на поверхностных структурах уже адгезированных клеток микроорганизмов или их микроколоний [103].

Таким образом, адгезия является одним из наиболее важных факторов, с помощью которых микрофлора способна колонизировать биотопы человеческого организма. Поэтому обладание мощным адгезивным аппаратом позволяет индигенной флоре успешно конкурировать с потенциальными патогенами и защищать от них эпителий [114, 118, 133, 135, 169]. Однако при нарушении микробиологического гомеостаза последние также усиливают свои адгезивные свойства, используя для достижения рецепторов на эпителии целый арсенал признаков агрессии.

Большое значение имеет биосинтетическая деятельность толстокишечной нормофлоры, в результате чего макроорганизм снабжается широким спектром витаминов, коферментов, гормоноподобных субстанций, бактериостатических компонентов, незаменимых аминокислот, низкомолекулярных жирных кислот, пептидов и др. [6, 7, 16, 63, 79, 105, 157, 163].

Индигенная кишечная микрофлора активно участвует в пищеварительной функции макроорганизма, которая реализуется через синтез разнообразных ферментов, осуществляющих метаболизм липидов, углеводов, нуклеиновых кислот, минеральных веществ, желчных кислот, холестерина и других компонентов. Кроме того, нормальная микрофлора оказывает воздействие на дифференцировку и регенерацию эпителиальной ткани, транзит нутриентов, регуляцию мышечного тонуса и газового состава кишечника и др. [33, 63, 102, 107, 113, 151].

Детоксикация кишечным эубиоценозом разнообразных экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов и ускорение элиминации их из организма позволяет сравнивать функциональную деятельность индигенной толстокишечной микрофлоры с печенью [6, 103, 112].

Широко обсуждается в последние годы трофическая функция индигенной кишечной микрофлоры. Причем трофические и энергетические взаимосвязи между макроорганизмом и микробными сообществами, заселяющими его толстокишечный биотоп, некоторыми исследователями рассматриваются как наиболее важные условия, необходимые для поддержания гомеостаза в микробиологической системе человеческого организма [5, 7, 43, 79].

Ключевую роль в этих взаимоотношениях выполняют индигенные сахаролитические анаэробы, которые за счет синтеза летучих жирных кислот (уксусной, пропионовой и др.) и лактата снабжают эпителиоциты низкомолекулярными субстратами, необходимыми для энергетического и структурного метаболизма, в частности, реализуемого через цикл Кребса и глюконеогенез. В свою очередь, клетки эпителия обеспечивают своих бактериальных симбионтов источником питания в виде полисахаридных фрагментов муцина, которые подвергаются бактериальной ферментации до летучих жирных кислот и лактата [6, 43].

Большое внимание уделяется способности толстокишечной микробиоты синтезировать сигнальные молекулы, в частности, нейротрансмиттеры, такие, как γ -аминомасляная кислота и глутамат [6]. Как известно, эти бактериальные метаболиты способны оказывать воздействие на перистальтику толстой кишки и ее болевую чувствительность. Кроме того, γ -аминомасляная кислота является антистрессовым медиатором, а также может влиять на метаболизм эпителиальных клеток [43].

Одним из важных эффектов индигенной кишечной микрофлоры является поддержание физико-химических параметров в приэпителиальной зоне, в том числе окислительно-восстановительного потенциала, кислотности среды, реологических характеристик гликокаликса, а также ионного гомеостаза организма [5, 7, 79].

Установлено, что кишечная нормофлора принимает участие в противовирусной защите организма-хозяина [6, 105]. Предполагается, что данная функция реализуется благодаря феномену молекулярной мимикрии и приобретению микробными клетками от эпителия хозяина рецепторов, комплементарных лигандам соответствующих вирусов. Благодаря этому индигенная флора способна перехватывать и выводить вирусы из кишечника [6].

Микробиоценозы человеческого организма являются уникальными эндогенными микробными генетическими фондами, в которых хранится огромное количество генетической информации, как плазмидной, так и хромосомной. Кроме того, индигенная микрофлора, адгезированная на эпителии, способна обмениваться генетической информацией с клетками макроорганизма. В этой связи предполагается влияние микроорганизмов на эволюционное развитие человека. Установлено, что геном человека содержит нуклеотидные последовательности, характерные для более чем 200 видов бактерий и 500 видов ретровирусов. Обмен информацией может также осуществляться путем внутриклеточных взаимодействий за счет приобретения микрофлорой клеточного материала хозяина и передачи клеткам макроорганизма своих антигенов, в частности путем эндоцитоза. Это один из механизмов приобретения микрофлорой рецепторов или антигенов хозяина и, соответственно, защиты от иммунной системы. Этим может объясняться и широкое распространение перекрестнореагирующих антигенов определенных микробных клеток и тканей организма хозяина. Как известно, данная группа антигенов является одним из факторов, индуцирующих развитие аутоиммунных состояний. В свою очередь, эпителиоциты таким образом могут приобретать бактериальные антигены [5, 6, 138].

Кишечная микробиота способна разрушать мутагены и канцерогены, а также повышать к ним резистентность эпителиальной ткани, активизировать лекарственные соединения [5, 29, 89, 170].

Представляют интерес выводы об участии индигенной кишечной микрофлоры в тепловом обеспечении организма. Толстая кишка при этом рассматривается в качестве биологического термоэлемента, снабжающего теплом близлежащие органы. Подтверждением такого предположения является более высокая температура толстой кишки в сравнении с другими внутренними органами. Предполагается, что энергия в виде тепла выделяется при метаболизме углеводов сахаролитическими анаэробами

с накоплением низкомолекулярных жирных кислот и дальнейшим их окислением эпителиальными клетками [6].

Таким образом, микробиота толстой кишки выполняет чрезвычайно широкий спектр функций, оказывающих локальное и системное влияние на жизнедеятельность макроорганизма-хозяина. Однако, признавая ключевую роль толстокишечного микробиоценоза в поддержании общего микрoэкологического гомеостаза человека, нельзя не учитывать значимость других локальных экосистем.

Нормофлора других биотопов человека. Наиболее тесно с микрофлорой толстой кишки взаимодействуют микробные популяции, заселяющие другие отделы пищеварительного тракта и, в первую очередь, *тонкую кишку*. Данная микрoэкосистема по численности и видовому составу микрофлоры заметно уступает толстокишечному биотопу, что связано с неблагоприятными условиями для развития микроорганизмов: бактериостатическое действие желчи, высокая концентрация иммуноглобулинов, лизоцима, пищеварительных ферментов. Особенно это касается верхних отделов тонкой кишки, где концентрация клеток микроорганизмов не превышает 10^4 – 10^5 в 1 мл содержимого. Здесь преобладают бактерии родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Enterococcus* и некоторые другие. Дистальный отдел подвздошной кишки более насыщен микроорганизмами (10^8 – 10^{10} КОЕ/мл), состав которых идентичен микробному пейзажу толстой кишки [81, 82, 89].

Поскольку физиологическая функция тонкой кишки заключается в осуществлении процессов пищеварения и всасывания за счет ферментных систем и биологических механизмов макроорганизма, значимость присутствующих в тонкокишечной экосистеме микроорганизмов всегда недооценивалась. Напротив, выявление микрофлоры в данном отделе пищеварительного тракта рассматривается как опасность развития синдрома избыточной контаминации тонкой кишки и связанного с этим патологическим процессом нарушения функциональной деятельности различных органов пищеварительной системы. Вместе с тем микроорганизмы, специфически расселяющиеся по различным отделам тонкой кишки, выполняют важную протекторную функцию, заключающуюся в защите тонкокишечного биотопа от колонизации потенциальными патогенами, в том числе бактериями вида *Helicobacter pylori*.

Необходимо отметить, что при оценке степени микробного обсеменения тонкой кишки обычно исследуется полостная микрофлора, концентрация которой в норме всегда невелика, что связано с физиологическим самоочищением тонкой кишки за счет ее нормальной пропульсивной функции. Кроме того, нормальное функционирование илеоцекального клапана препятствует забрасыванию содержимого толстой кишки в тонкую. Однако проведенные недавно исследования [83] установили, что концентрация пристеночной микрофлоры в тощей кишке на 6 порядков выше, чем в ее полости и составляет до 10^{11} клеток в 1 г материала. Это подтверждает значимость тонкокишечного биоценоза в поддержании нормального функционирования верхних отделов кишечного тракта и предупреждения колонизации его болезнетворными микробами. Известно также, что в илеоцекальном отделе подвздошной кишки концентрируются лактобациллы [81], отличающиеся высокой антагонистической активностью в отношении многих условно-патогенных микроорганизмов, особенно гнилостных [68, 74, 88, 146, 167]. Таким образом формируется дополнительный микробиологический барьер, препятствующий восходящей транслокации данной флоры из толстой кишки.

Недостаточно изучена в настоящее время и микрофлора *желудка*. Длительное время считалось, что желудок в норме должен быть стерильным. Высокая концентрация соляной кислоты и протеолитических ферментов в данном отделе пищеварительного тракта не позволяли допустить заселение его микроорга-

низмами. Только с выявлением этиологической роли *Helicobacter pylori* в развитии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки вопросам микроэкологии верхних отделов пищеварительного тракта стали уделять больше внимания.

Установлено, что в норме в желудке выявляется до 30 видов микроорганизмов. Среди них доминируют кислоторезистентные варианты рода *Lactobacillus*, представляющие основу индигенного компонента здорового желудочного биоценоза, а также присутствуют бифидобактерии, стрептококки, стафилококки, бактериоиды, сарцины, дрожжеподобные грибы и др. Концентрация микроорганизмов в желудочном соке обычно не превышает 10^4 КОЕ/мл, однако, как и в случае тонкой кишки, основная популяция микрофлоры желудка сконцентрирована в пристеночной зоне и главная ее функция заключается в защите слизистой оболочки от колонизации потенциальными патогенами и, в первую очередь, геликобактерами и их симбионтами, в частности, дрожжеподобными грибами [76, 96].

Согласно литературным данным, *пищевод* является свободным от микроорганизмов. Это связывают с тем, что пища в этом отделе пищеварительного тракта не задерживается в связи с высокой пропульсивной активностью. По моему мнению, данные выводы недостаточно обоснованны и обусловлены отсутствием исследований пристеночной микрофлоры пищевода. Пищеварительный орган, граничащий с таким густозаселенным микроорганизмами биотопом как ротовая полость не может быть стерильным, а участвовавшие в последние годы инфекционные заболевания пищевода особенно кандидозной этиологии, подтверждают возможность заселения слизистой пищевода микроорганизмами [99].

Ротоглотка по плотности микробного обсеменения занимает второе место после толстой кишки. В одном миллилитре слюны содержится более 10^8 клеток разнообразных микроорганизмов, а в соскобах с гингивы — до 10^{12} КОЕ/мл [61]. Микрофлора ротоглотки представлена многочисленными видами аэробных и анаэробных микроорганизмов, среди которых в норме доминируют лактобациллы, стрептококки, бифидобактерии, пропионовокислые бактерии, бактериоиды, дрожжеподобные грибы, актиномицеты и др. Данный биотоп отличается чрезвычайно благоприятными условиями для размножения микрофлоры, в частности, за счет слабощелочной реакции среды, наличия пищевых остатков, оптимальной влажности среды и благоприятной температуры. Ограничение избыточного роста микрофлоры и защита ротоглотки от колонизации нетипичными для данного биотопа микроорганизмами осуществляется за счет защитных факторов слюны, содержащей иммуноглобулины, лизоцим, лактоферрин, пероксидазу и др. Огромный вклад в реализацию колонизационной резистентности ротоглотки вносит нормофлора, обладающая высокой антагонистической активностью в отношении условно-патогенной флоры, адгезивной способностью, иммуностимулирующей активностью. Кроме того, индигенные микроорганизмы ротоглотки способны синтезировать витамины и другие физиологически активные метаболиты, разрушать токсины, аллергены, мутагены и канцерогены, что имеет большое значение с учетом месторасположения ротоглотки вблизи от головного мозга.

Обильно заселены микроорганизмами и *кожные покровы*. Микробная обсемененность варьирует от нескольких единиц до сотен тысяч клеток на один квадратный сантиметр в зависимости от участка кожи. Поверхностная микрофлора кожи обычно имеет случайный характер. Индигенная флора концентрируется в более глубоких слоях, в области устьев сально-волосных фолликулов [56, 61]. Кожный микробиоценоз изучен мало. Имеются данные, что наиболее частыми представителями кожной микрофлоры являются стафилококки (*S. epidermidis* и *S. saprofiticus*) и грибы рода *Candida* [56].

В последние годы все больше внимания уделяется микроэкологии *женского урогенитального тракта*, содержащего около

10 % микрофлоры здоровой женщины. Повышенный интерес к данной микроэкосистеме в значительной степени объясняется тем, что роль эволюционно сформировавшихся микробных популяций влагалищного биотопа заключается не только в поддержании колонизационной резистентности мочеполовой системы, но и в формировании микроэкологического здоровья новорожденных и в целом человеческой популяции. Состав нормального вагинального биоценоза здоровых женщин репродуктивного возраста приведен в таблице 2.

Таблица 2

Нормальный состав вагинального нормобиоценоза женщин репродуктивного возраста

Группа микроорганизмов	Количество клеток в 1 мл секрета
<i>Анаэробная микрофлора</i>	
<i>Lactobacillus</i>	$10^8 - 10^9$
<i>Bifidobacterium</i>	$10^5 - 10^7$
<i>Propionibacterium</i>	$10^4 - 10^6$
<i>Eubacterium</i>	Не более 10^3
<i>Clostridium</i>	Не более 10^3
<i>Bacteroides</i>	Не более 10^3
<i>Peptococcus</i>	Не более 10^3
<i>Peptostreptococcus</i>	$10^3 - 10^4$
<i>Veillonella</i>	Не более 10^3
<i>Аэробная и факультативно-анаэробная микрофлора</i>	
<i>Corynebacterium</i>	Не более 10^3
<i>Staphylococcus</i>	$10^3 - 10^4$
<i>Streptococcus</i>	$10^4 - 10^5$
<i>Escherichia</i>	$10^3 - 10^4$
<i>Klebsiella</i>	Не более 10^3

До 97 % от общего количества вагинальной микрофлоры приходится на особую группу лактобактерий, получивших название палочки Doderlein (по имени ученого, впервые описавшего эти микроорганизмы) [4, 30, 53 – 55, 64, 130, 139, 140].

Вначале предполагалось, что группу Doderlein составляют исключительно лактобациллы. Однако позже было установлено, что важным компонентом вагинальной индигенной флоры являются также бифидобактерии и пропионовокислые бактерии [19, 20, 30, 64]. Эти три группы сахаролитических анаэробов выполняют ключевую роль в поддержании нормального функционирования микроэкосистемы урогенитального тракта женщины. Доминирующее положение данных микроорганизмов в вагинальном биотопе обусловлено их высокими эволюционно сформировавшимися адаптационными механизмами, позволяющими активно развиваться в вагинальной среде и адгезировать на эпителии, образуя с ним прочные симбиотические связи и успешно конкурировать с факультативной и транзитной микрофлорой.

Основное место среди индигенных вагинальных бактерий занимает род *Lactobacillus*. Среди них наиболее часто выделяют представители видов: *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. jensenii*. Морфологически вагинальные лактобациллы имеют вид палочек, от крупных до очень мелких (в зависимости от вида), в основном, прямых, иногда слегка изогнутых [19, 20, 64, 136, 139, 148].

За счет способности активно размножаться в вагинальном секрете, адгезировать на поверхности эпителиоцитов, ферментировать гликоген с накоплением органических кислот, синтезировать перекись водорода, лизоцим, бактериоцины, стимулировать местный иммунитет, лактобациллы в процессе эволюции оказались наиболее приспособленными к колонизации влагалища и защите его от заселения условно-патогенными микроорганизмами. Об этом говорит высокая концентрация лактобацилл в вагинальном секрете здоровых женщин (до 10^9 КОЕ/мл).

Из бифидобактерий наиболее часто в вагинальной экосистеме встречаются виды *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. breve*, *B. adolescentis* [19, 20, 52]. Вагинальные бифидобактерии так же, как и лактобациллы, способны сбраживать гликоген с образованием органических кислот, адгезировать на эпителии, синтезировать антимикробные метаболиты, стимулировать местный иммунитет. Морфологически это прямые или разветвленные формы грамположительных палочек, булавовидных или в виде запятых. Установлено, что вагинальные бифидобактерии эффективно подавляют рост гарднерелл, стафилококков, эшерихий, клебсиелл, грибов и других условно-патогенных микроорганизмов. В вагинальном биоценозе здоровых женщин бифидобактерии содержатся в значительно меньшей концентрации, чем лактобациллы (до 107 КОЕ/мл), однако во время беременности и, особенно, в предродовом периоде популяционный уровень генитальных бифидобактерий резко возрастает. Это связано с эволюционно сформированной функцией бифидофлоры матери как наиболее мощного фактора защиты организма новорожденного от колонизации его потенциальными патогенами.

Присутствующие в вагинальном биоценозе пропионовокислые бактерии представляют собой грамположительные, аспорогенные, полиморфные мелкие палочки, отличающиеся строгим анаэробизмом. Они активно сбраживают гликоген с образованием пропионовой и уксусной кислот, подавляющих рост условно-патогенных микроорганизмов. Кроме того, пропионовокислые бактерии обладают антиоксидантными, антимуtagenными, антиканцерогенными и иммуностимулирующими свойствами [19, 20, 28, 29, 170]. Большое значение имеет также высокая витаминсинтезирующая способность пропионибактерий, особенно относительно витамина B₁₂ [27, 28, 109].

Наиболее важной функцией вагинальных индигенных бактерий является защита урогенитальной системы от внедрения в нее болезнетворной микрофлоры. Реализация данной функции осуществляется несколькими механизмами. Один из них заключается в поддержании во влагалище низких значений pH, неблагоприятных для большинства потенциальных патогенов. Кроме того, вагинальные лактобациллы способны синтезировать перекись водорода, подавляющую рост облигатных анаэробов, не имеющих каталазы, в частности бактерий родов: *Mobiluncus*, *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* и др. Токсичность перекиси водорода значительно возрастает в кислой среде и в присутствии ионов хлора, т.е. в условиях вагинального биотопа, в результате чего спектр ингибируемых микроорганизмов значительно возрастает и распространяется на многие факультативно-анаэробные и аэробные микроорганизмы (*G. vaginalis*, *S. aureus*, *E. coli*, *Pseudomonas ssp.*, *C. albicans* и др.) [64, 158, 164].

Важным защитным фактором вагинальной индигенной микрофлоры является ее способность синтезировать лизоцим и бактериоцины [4, 64].

Колонизационные свойства индигенной флоры в наибольшей степени зависят от ее адгезивных свойств. Прикрепление к поверхности эпителиоцитов и формирование на слизистой влагалища биопленки, состоящей из вагинальной слизи, колоний индигенной микрофлоры и ее метаболитов, является

мощным защитным фактором, предупреждающим адгезию и чрезмерное развитие условно-патогенных микроорганизмов и проникновение их клеток и метаболитов за пределы вагинального биотопа.

Следует учитывать, что все защитные свойства бактерий из группы Doderlein имеют как межвидовые, так и внутривидовые различия. Поэтому наличие в составе вагинального биоценоза высокой концентрации клеток лактофлоры не является убедительным критерием высокой колонизационной резистентности данной микроэкосистемы. Большее значение имеют биологические особенности индигенного компонента микробиоценоза.

Значительный интерес вызывает иммуностимулирующая активность микрофлоры, в норме заселяющей вагинальный биотоп. Данное свойство в основном связано с мурамилдипептидом клеточной стенки лактобацилл, бифидофлоры и пропионовокислых бактерий. Доказано влияние этого структурного компонента на систему локального иммунитета путем стимуляции его гуморального и клеточного звеньев [64]. В результате наблюдается повышение количества активированных макрофагов и иммуноглобулинов, которые препятствуют процессам адгезии и транслокации условно-патогенных микроорганизмов.

Таким образом, эволюционно сформировавшиеся в результате длительной адаптации человека к жизни в мире микробов, симбиотические взаимоотношения между организмом хозяина и его аутофлорой предполагают наличие сложного и многогранного механизма, реализуемого на метаболическом, регуляторном, внутриклеточном и молекулярно-генетическом уровнях. Эти отношения являются жизненно важными как для человека, так и для заселяющих его организм микробных популяций. Причем при наличии удивительной многокомпонентности микрофлоры человека основу нормальных микробиоценозов всех открытых полостей и кожи составляют только несколько групп индигенных бактерий, среди которых всегда доминируют сахаролитические аспорогенные непатогенные анаэробы.

Все локальные микроэкосистемы тесно взаимодействуют между собой и с организмом-хозяина, образуя единую симбиотическую систему, стабильно существующую за счет наличия сложных и разнообразных механизмов регуляции.

Исходя из вышеизложенного, можно констатировать, что в процессе эволюции сложилась уникальная взаимовыгодная форма симбиоза между макроорганизмом человека и селективно отобранными наиболее полезными для него микробными популяциями, заселившими все полости и кожные покровы. Благодаря выработке специфических адаптационных механизмов, микрофлора человека активно участвует в метаболических, регуляторных и генетических механизмах жизнедеятельности, создает мощную защиту его организма от колонизации экзогенными чужеродными микроорганизмами.

Рациональное применение приведенных данных, свидетельствующих о поликомпонентности состава и многофункциональности индигенной микробиоты человека, в разработке новых пробиотиков должно способствовать дополнению арсенала современных средств бактериотерапии новыми высокоэффективными препаратами.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.с. 1578869 СССР, МКИ А 23 С 9/12, С 12 N 1/20. Штамм пропионовокислых бактерий *Propionibacterium freudenreichii*, используемый в заквасках для кисломолочных продуктов (Дымент Г.С., Янковский Д.С. (СССР)). №4617818/30-13.-Заявлено 22.11.1988; Не подлежит опубликованию.
2. Новый взгляд на дисбиозы у новорожденных детей / Аюев Ю.С., Сенцова Т.Б., Яцын Г.В. и др. // Рос. педиатр. ж. — 2000. — № 5. — С. 13 — 14.
3. Амброва В.Р., Ахмадеева Э.Н., Малиевская Т.А., Корюкова Т.С. Характер колонизации грибами *Candida* и их лекарственная устойчивость у новорожденных в акушерском стационаре // Рос. педиатр. ж. — 2001. — № 6. — С. 8 — 10.
4. Анварская А.С. Бактериальный вагиноз // Акуш. и гинекол. — 1995. — № 6. — С. 13 — 16.
5. Ардатская М.Д., Дубинин А.В., Минущкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современные

аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения // Терапевт. арх. — 2001. — № 2. — С. 67 — 72.

6. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры / Бабин В.Н., Домардский И.В., Дубинин А.В., Кондракова О.А. // Рос. хим. ж. — 1994. — 38 (6). — С. 66 — 78.

7. Молекулярные аспекты симбиоза в системе хозяин-микрофлора / Бабин В.Н., Минущкин О.Н., Дубинин А.В. и др. // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — № 6. — С. 76 — 82.

8. Баженов Л.Г., Перепелова И.Н. *Helicobacter pylori* и грибы рода *Candida* при гастродуоденальной патологии // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол. — 1997. — № 3. — С. 100 — 101.

9. Кишечный дисбактериоз у детей / Бережной В.В., Унич Н.К., Орлюк И.Б. и др. // Перинатол. та педіатрія. — 1999. — № 1. — С. 25 — 30.
10. Диагностика, сучасна фармакотерапія та профілактика кишкового дисбактеріозу у дітей / Метод рекомендацій / Бережний В.В., Уніч Н.К., Орлюк Б. та ін. — К, 2000. — 35 с.
11. Микробиологические нарушения у детей и современные возможности повышения эффективности их коррекции / Бережной В.В., Крамарев С.А., Мартынюк В.Е., Шулько Е.Е., Янковский Д.С., Дымент Г.С. // Здоровье женщины. — 2002. — № 4 (12). — С. 79 — 92.
12. Бережной В.В., Крамарев С.А., Шулько Е.Е., Янковский Д.С., Дымент Г.С. Микробиологические нарушения у детей и современные возможности повышения их коррекции // Здоровье женщины. — 2002. — № 4 (12). — С. 79 — 92.
13. Пробиотики в комплексной терапии детей с атопическим дерматитом / Бережной В.В., Крамарев С.А., Янковский Д.С., Дымент Г.С. // Здоровье женщины. — 2003. — № — С.
14. Билибин А.Ф. Дисбактериоз, аутоинфекция и их значение в патологии // Клинич. медицина. — 1970. — Т. 48. — № 2. — С. 7 — 12.
15. Бондаренко В.М., Рубакова Э.И., Лаврова В.А. Иммуностимулирующее действие лактобактерий, используемых в качестве основы препаратов-пробиотиков // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол. — 1998. — № 5. — С. 107 — 112.
16. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта / Бондаренко В.М., Боев В.В., Лыкова Е.А. и др. // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — № 1. — С. 66 — 72.
17. Бухарин О.В., Билымова С.И., Чертков К.Л. Механизмы выживания энтерококков в организме хозяина // Ж. микробиол. — 2002. — № 3. — С. 100 — 106.
18. Бактериально-грибковые ассоциации кишечника в условиях колонизации дрожжеподобными грибами рода *Candida* / Бухарин О.В., Вальшев А.В., Перунова Н.Б. и др. // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол. — 2002. — № 5. — С. 45 — 48.
19. Микробиологические аспекты репродуктивного здоровья женщины и современные подходы к его поддержанию / Венцовский Б.М., Товстановская В.А., Янковский Д.С., Дымент Г.С. // Здоровье женщины. — 2002. — №3 (11). — С. 86 — 91.
20. Применение пробиотиков в комплексной терапии и профилактике воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии: Метод. рекомендации / Венцовский Б.М., Товстановская В.А., Гуцуляк Р.В., Янковский Д.С., Дымент Г.С. — К, 2001. — 28 с.
21. Веселов А.Я. Современные представления о нормальной микрофлоре пищеварительного тракта взрослого человека и изменения ее в норме и при некоторых заболеваниях органов пищеварения (обзор литературы) // Микробиология. — 1988. — № 4. — С. 3 — 10.
22. Волкова Л.А., Халиф И.Л., Кабанова И.Н. Влияние дисбактериоза кишечника на течение вульгарных угрей // Клинич. мед. — 2001. — № 6. — С. 39 — 41.
23. Состояние проблемы инфекций, вызываемых неспорообразующими анаэробными бактериями / Воробьев А.А., Миронов А.Ю., Пашков Е.П. и др. // Вестн. Рос. АМН. — 1996. — № 2. — С. 3 — 8.
24. Воробьев А.А., Борисова Е.В., Борисов В.А. Липополисахариды грамотрицательных вирулентных бактерий и их роль в инфекции и иммунитете // Вестн. Рос. АМН. — 1997. — № 3. — С. 10 — 13.
25. Дисбактериозы — актуальная проблема медицины / Воробьев А.А., Абрамов Н.А., Бондаренко В.М., Шендеров Б.А. // Вестн. Рос. АМН. — 1997. — № 3. — С. 4 — 7.
26. Воробьев А.А., Лыкова Е.А. Бактерии нормальной микрофлоры: биологические свойства и защитные функции // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол. — 1999. — № 6. — С. 102 — 105.
27. Воробьева Л.И. Микробиологический синтез витаминов. — М., 1982. — 168 с.
28. Воробьева Л.И. Пропионовокислые бактерии. — М., 1999. — 300 с.
29. Воробьева Л.И., Ходжаев Е.Ю., Пономарева Г.М. Внеклеточный белок пропионовокислых бактерий ингибирует индуцируемые мутации у штаммов *Salmonella typhimurium* // Микробиология. — 2001. — Т. 70. — № 31. — С. 39 — 44.
30. Герасимович Г.И., Титов Л.П., Коршикова Р.Л., Сафина М.Р. Бактериальный вагиноз // Укр. мед. часопис. — 1998. — № 3 (5). — С. 107 — 112.
31. Гончарова Г.И. Биодифлора человека и необходимость ее оптимизации / Биодобавки и их использование в клинике, медицине, промышленности и сельском хозяйстве: Сб. тр. МНИИЭМ им. Габричевского. — М., 1986. — С. 10 — 17.
32. Биодифлора человека, ее нормализующие и защитные функции / Гончарова Г.И., Семенова Л.П., Лянина А.М. и др. // Антибиотики и мед. биотехнология. — 1987. — Т. XXXII. — № 3. — С. 179 — 183.
33. Горская Е.М. Гигиенические исследования в определении колонизационной резистентности кишечника // Антибиотики и химиотерапия. — 1989. — Т. 34. — № 8. — С. 601 — 606.
34. Грачева Н.М. Клинические особенности различных форм дисбактериоза // Леч. врач. — 1999. — № 2 — 3. — С. 17 — 21.
35. Григорьева Г.А. Антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит (тактика диагностики и лечения) // Сучасна гастроентерол. і гепатологія. — 2000. — № 2. — С. 45 — 47.
36. Григорьева Г.А. Ассоциированная с лечением антибиотиками диарея и псевдомембранозный колит (диагностика и лечение) // Терап. арх. — 2001. — № 8. — С. 75 — 76.
37. Свойства эшерихий, выделенных из организма мышей при бактериальной транслокации после иммунизационного стресса / Гриценко В.А., Брудастов Ю.А., Журлов О.С., Чертков К.Л. // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол. — 2000. — № 1. — С. 37 — 41.
38. Гриценко В.А. Выкисленные эшерихиозы как междисциплинарная проблема // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 2000. — № 4. — С. 49 — 52.
39. Сравнительный анализ чувствительности к желчи энтеробактерий / Гриценко В.А., Брудастов Ю.А., Кудря Е.В., Васильева Л.И. // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол. — 2002. — № 3. — С. 65 — 67.
40. Энтерококковое носительство и антибиотикорезистентность в отделении выхаживания недоношенных новорожденных / Дехнич А.В., Кречикова О.И., Туркова Л.И., Строчунский Л.С. // Клинич. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. — 2001. — № 1. — С. 28 — 38.
41. Дыгтриева Н.Ф., Вылежанина Е.С. / Стратегия возбудителя в организме хозяина. — Л.: Наука, 1987. — С. 64 — 72.
42. Долин М.Ф., Фисш Н.Г. Адгезины микроорганизмов // Итоги науки и техники. — М., 1985. — Т. 16. — С. 3 — 108.
43. Дубинин А.В., Бабин В.Н., Раевский П.М. Трофические и регуляторные связи кишечной микрофлоры и макроорганизма // Клинич. мед. — 1991. — № 7. — С. 24 — 28.
44. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. — М.: Высшая школа, 1986. — 488 с.
45. Езетчук Ю.В. Биомолекулярные основы патогенности бактерий. — М.: Наука, 1977. — 156 с.
46. Ереско Г.А., Янковский Д.С., Дымент Г.С. Роль симбиотических заквасок в производстве молочных продуктов // Висн. аграрної науки. — 1992. — № 7. — С. 17 — 20.
47. Характеристика микроорганизмов, колонизирующих кишечник человека / Ефимов Б.А., Володин Н.Н., Кафарская Л.И., Коршунов В.М. // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол. — 2002. — № 5. — С. 98 — 104.
48. Жигиль И.М., Нагорнюк В.Т., Леви С.В. Эозинофилия. Симптом или заболевание? — Днепрпетровск: Промінь, 1999. — 93 с.
49. Перспективы использования биологических бактериальных препаратов для коррекции нарушенного микробиоценоза кишечника / Журило А.А., Барбова А.И., Барбова Н.И., Недлинская Н.Н. // Укр. хіміотерап. ж. — 1999. — № 2. — С. 43 — 50.
50. Знаменська Т.К., Філенко Л.Л. Грибкова інфекція новонародженого при хронічній уrogenітальній патології матері // Педіатрія, акуш. і гінеколог. — 1997. — № 4. — С. 31 — 32.
51. Зубов Л.А., Богданов Ю.М. Современные проблемы антибиотикорезистентности в педиатрической клинике // Антибиотики и химиотерапия. — 1998. — Т. 43, № 4. — С. 43 — 49.
52. Каширская Н.Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры // Рос. мед. ж. — 2000. — Т. 8, № 13 — 14. — С. 572 — 575.
53. Кира Е.Ф. Клиника и диагностика бактериального вагиноза // Акуш. и гинекол. — 1994. — № 2. — С. 32 — 35.
54. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. Клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб, 1995. — 44 с.
55. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. Вчера, сегодня, завтра // Ж. акуш. и жен. бол. — 1998. — Спец. вып. — С. 82 — 83.
56. Климоник С.И. Микробная экология кожи человека в разные возрастные периоды в норме и при патологии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — К., 1995. — 46 с.
57. Коваленко Н.К., Касумова С.А. Лизоцимсинтезирующая активность энтерококков и лактобацилл // Микробиол. ж. — 1996. — Т. 58, № 6. — С. 12 — 18.
58. Коваленко Н.К., Немировская Л.Н., Касумова С.А. Бактериоциногенная и лизоцимсинтезирующая активность молочнокислых бактерий // Микробиол. ж. — 1999. — Т. 61, № 6. — С. 42 — 50.
59. Коваленко Н.К. Биология молочнокислых бактерий пищеварительного тракта человека и животных: Дис. ... докт. биол. наук. — К., 1991. — 485 с.
60. Бактерии рода *Eubacterium* и их участие в стероидном обмене / Константинов Н.Ю., Тюрин М.В., Воропаева Е.А., Шендеров Б.А. // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол. — 1994. — № 2. — С. 114 — 118.
61. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. — СПб, 1998. — 592 с.
62. Коршунов В.М. Проблема регуляции микрофлоры кишечника // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол. — 1995. — № 3. — С. 48 — 55.
63. Влияние лаважа пищеварительного тракта на микрофлору больных с полипами в толстой кишке / Коршунов В.М., Потапкин Л.В., Коршунова О.В. и др. // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол. — 2001. — № 3. — С. 76 — 80.
64. Микробиология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах: Учеб. пособ. / Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. — М., 1999. — 79 с.
65. Коршунов В.М., Ефимов Б.Н., Пинина А.П. Характеристика биологических препаратов и пищевых добавок для функционального питания и коррекции микрофлоры кишечника // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол. — 2000. — С. 86 — 91.
66. Микробиология кишечника взрослого населения Монголии, Швейцарии и России / Коршунов В.М., Потапкин Л.В., Ефимов Б.А. и др. // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол. — 2001. — № 1. — С. 71 — 73.
67. Костюк О.П., Чернишова Л.И., Волоха А.П. Сучасні уявлення про вплив лактобактерій на імунну систему організму людини // Фізіолог. ж. — 1997. — Т. 43, № 3 — 4. — С. 106 — 115.
68. Костюк О.П., Чернышова Л.И., Волоха А.П. Физиологические и терапевтические свойства лактобактерий // Педиатрия. — 1998. — № 5. — С. 71 — 76.
69. Красногоровец В.Н. Дисбактериоз кишечника. — М.: Медицина, 1989. — 206 с.
70. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микробиологические и иммунные нарушения у детей. — М.: Медицина, 1991.
71. Куваева И.Б., Кузнецова Г.Г. Антагонистическая активность микробных популяций защитной флоры и ее связь с характеристиками микробиоценоза и факторами питания // Вопросы питания. — 1993. — № 3. — С. 46 — 50.
72. Дисбактериоз кишечника: Показания к исследованию испражнений для его диагностики и оценка полученных результатов: Метод. рекоменд. / Кузко Н.В., Максимова А.В., Гриневич Л.К. и др. — К., 1996. — 6 с.
73. Леванов А.В. Феномен бактериальной транслокации условно-патогенных микроорганизмов из желудочно-кишечного тракта // Антибиотики и химиотерапия. — 2001. — Т. 46, № 5. — С. 28 — 30.
74. Лактофлора и колонизационная резистентность / Ленцнер А.А., Ленцнер Х.П., Микельсаар М.Э. и др. // Антибиотики и мед. биотехнология. — 1987. — Т. XXXII. — № 3. — С. 173 — 177.
75. Лыкова Е.А. Причины и значение микробиологических нарушений пищеварительной системы // Антибиотики и химиотерапия. — 1994. — Т. 39, № 7. — С. 57 — 60.
76. Коррекция пробиотиками микробиологических и иммунных нарушений при гастродуоденальной патологии у детей / Лыкова Е.А., Бондаренко В.М., Изачик Ю.А. и др. // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол. — 1996. — № 2. — С. 88 — 91.
77. Сочетанная антибактериальная и пробиотическая терапия хеликобактерассоциированных заболеваний у детей / Лыкова Е.А., Бондаренко В.М., Сидоренко С.В. и др. // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол. — 1999. — № 2. — С. 76 — 81.
78. Мечников И.И. Отношение между долголетием и длиной толстых кишок // Природа. — 1915 (декабрь). — С. 1497 — 1504.

79. Дисбактериоз кишечника / Минушкин А.Н., Ардатская М.Д., Домарадский И.В., Дубинин А.В. // Рос. мед. ж. — 1999. — № 3. — С. 40–45.
80. Мосіанко В.С., Мосіанко М.Д., Рябуха В.М. Молочнокислі бактерії, їх властивості та використання в медичній практиці // Укр. хіміотерап. ж. — 2002. — № 11 (13). — С. 16–23.
81. Дисбактериоз кишечника (в помощь практическому врачу) / Парфенов А.И., Калоев Ю.К., Софронова С.А., Федорова Н.Г. // Укр. мед. часопис. — 1998. — Т. V/VI, № 3 (5). — С. 65–70.
82. Парфенов А.И. Микробная флора кишечника и дисбактериоз // Русский медицинский журнал. — 1998. — Т. 6, № 18. — С. 1170–1173.
83. Парфенов А.И. Кишечный дисбактериоз // Леч. врач. — 2001. — № 5–6. — С. 20–25.
84. Патент России 2152792, А 61 К 35/74. Диетическая absorbable композиция, способная улучшать биологическое равновесие флоры кишечника. — Эдман Р., Лерган Ш. — Опубл. 20.07.2000, бюл. №20.
85. Патент Франции 2741510, А 23 1/29, А 61 К 35/74. Состав усвояемой диеты, способной улучшить биологический баланс бактериальной флоры желудочно-кишечного тракта. — Опубл. 30.05.1997.
86. Перетц Л.Г. Значение нормальной микрофлоры для организма человека. — М.: Медгиз, 1955. — 463 с.
87. Плетнева Н.Б., Рожков А.В. Пропионовые бактерии — основное действующее начало симбиотической закваски "Эвита" / Матер. научно-техн. конф. — Симферополь, 2001. — С. 101.
88. Рахмилевич А.Л. Бактериальные иммуномодуляторы в экспериментальной иммуноонкологии // Успехи совр. биологии. — 1990. — Т. 109, № 3. — С. 379–390.
89. Румянцев В.Г. Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и принципы лечения // Рос. ж. гастроэнтер., гепатол., колопрокт. — 1999. — Т. 9, № 3. — С. 61–63.
90. Сидоренко С.В. Инфекционный процесс как «диалог» между хозяином и паразитом // Клинич. микробиол. и антимикр. химиотерапия. — 2001. — Т. 3, № 4. — С. 301–315.
91. Сидорчук И.И. Антагонистическая активность пропионовых бактерий палочки Шермана и эффективность ее использования в лечении дисбактериозов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — К., 1991. — 36 с.
92. Сорокулова Г.Б. Теоретичне обґрунтування і практика застосування бактерій роду *Vaccillus* для конструювання нових пробіотиків: Автореф. дис. ... докт. біол. наук. — К., 1999. — 37 с.
93. Рекомбинантные пробиотики: проблемы и перспективы использования в медицине и ветеринарии / Сорокулова Г.Б., Белянская В.А., Масычева В.И., Смирнов В.В. // Вестн. Рос. АМН. — 1997. — № 3. — С. 46–49.
94. Резистентность грамотрицательных возбудителей инфекций мочевыводящих путей к антибактериальным препаратам у амбулаторных пациентов в России / Стречунский Л.С., Сехин С.В., Абрамова Э.Р. и др. // Терап. арх. — 2000. — № 6. — С. 30–35.
95. Федоровская Е.А., Немирова Л.Н. Взаимосвязь микробных экосистем и иммунитета человека // Микробиол. ж. — 1999. — Т. 61, № 5. — С. 85–96.
96. Геликобактериоз и кандидоз — синергизм этиологических факторов заболеваний органов пищеварения / Филин В.А., Челюков М.М., Супрун О.И. и др. // Педиатрия. — 1998. — № 3. — С. 97–98.
97. Фурзікова Т.М. Вплив макроорганізму та хіміотерапевтичних препаратів на біологічні властивості біопроїну та субаліну: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. — К., 2001. — 20 с.
98. Циммерман Я.С. О сущности понятия «дисбактериоз (дисбиоз) кишечника» и правомерности использования этого термина // Рос. ж. гастроэнтер., гепатол., колопрокт. — 2000. — № 1. — С. 81–84.
99. Червинец В.М. Микрофлора воспалительно-эрозивных участков пищевода при эзофагитах // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол. — 2002. — № 2. — С. 73–75.
100. Чернышова Л.И. Влияние дисбактериоза и нарушения становления иммунитета в раннем неонатальном периоде на заболеваемость детей первого года жизни и пути ее снижения // Педиатрия. — 1989. — № 6. — С. 24–29.
101. Шабалов Н.П. Неонатология. — СПб.: Специальная литература, 1997. — 555 с.
102. Шевелева С.А. Пробиотики, пребиотики и пробиотические продукты. Современное состояние вопроса // Вопросы питания. — 1999. — № 2. — С. 32–40.
103. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора человека и некоторые вопросы микробиологической токсикологии // Антибиотики и мед. биотехнология. — 1987. — Т. XXXII, № 3. — С. 165–170.
104. Шендеров Б.А., Манвелова М.А. Микробная экология человека и животных и метаболизм холестерина // Антибиотики и химиотерапия. — 1992. — Т. 37, № 11. — С. 46–54.
105. Шендеров Б.А. Роль анаэробных неспорообразующих бактерий в поддержании здоровья человека // Вестн. Рос. АМН. — 1996. — № 2. — С. 8–11.
106. Пробиотики и функциональное питание / Шендеров Б.А., Маквелова М.А., Степанчук Е.Б., Скиба Н.Э. // Антибиотики и химиотерапия. — 1997. — Т. 42, № 7. — С. 30–34.
107. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. — М., 1998.
108. Микробиоценоз кишечника: его нарушения и коррекция с использованием бактисубтила / Щербаков П.Л., Кудрявцева Л.В., Зайцева С.В. и др. // Педиатрия. — 1998. — № 5. — С. 99–103.
109. Янковский Д.С., Димент Г.С. Використання продуктів мікробного синтезу для підвищення якості ферментованих молочних продуктів // Харчова і переробна промисловість. — 1993. — № 10.
110. Янковский Д.С., Димент Г.С. Использование симбиотических взаимодействий микроорганизмов для повышения качества бактериальных препаратов, используемых в производстве молочных продуктов // Актуальные проблемы переработки молока и производства молочных продуктов: Тез. докл. Всес. научно-техн. симп. — Вологда, 1989. — С. 64–65.
111. Янковский Д.С., Димент Г.С., Рувинская Е.А. Использование бактериального синтеза для витаминизации молочных продуктов // Ресурсосберегающие технологии переработки продуктов животноводства: Тез. докл. Всес. конф. — Минск, 1989.
112. Agerbaek M., Gerdes L.U., Richelsen B. Hypocholesterolaemic effect of a new fermented milk product in healthy middle-aged men // Eur. J. Clin. Nutr. — 1995. — V. 49. — P. 346–352.
113. Acetal S., Matsuyama H. Effect of intestinal microflora of the absorption of soluble calcium in milk // J. Germfree Life Gnotobiol. — 1994. — V. 24, № 1. — P. 1123–1128.
114. Ashkenazi Sh. Role of human milk constituents in blocking the adherence of enteric pathogens // Toward anti-adhesion therapy for microbial diseases (Ed. I. Kahane, J. Ofek) — V. 408 in Ser: "Advances in experimental medicine and biology". — New York, London: Plenum press, 1996. — P. 187–192.
115. Does yogurt enriched with *Bifidobacterium longum* affect colonic microbiology and fecal metabolites in health subjects / Bartram H.P., Scheppach W., Gerbich S. et al. // Amer. J. Clin. Nutr. — 1994. — V. 59, № 2. — P. 428–432.
116. Pathogenesis of experimental endocarditis / Baddour L.M., Christensen G.D., Lowrance J.H., Simpson W.A. // Rev. Infect. Dis. — 1989. — V. 11. — P. 452–463.
117. Bergey's Manual of Determinative Bacteriology. — Baltimore, 1994.
118. Beuth J., Stoffel B., Pulverer G. Inhibition of bacterial adhesion and infection by lectin — V. 408 in Ser: "Advances in experimental medicine and biology". — New York, London: Plenum press, 1996. — P. 51–56.
119. Beytout J., Gourdon F., Laurichesse H. Infection extra-digestives a *Bacteroides fragilis* // Med. Mal. Infect. — 1996. — V. 26. — P. 230–238.
120. Production of toxins (enterotoxins, verotoxins, and necrotoxins) and colicins by *Escherichia coli* strain isolated from septicemic and healthy chickens: relationship with in vivo pathogenicity / Blanco J.E., Blanco M., Mora A., Blanco J. // J. Clin. Microbiol. — 1997. — V. 35(11). — P. 2953–2957.
121. Intestinal microflora and the interaction with immunocompetent cells / Blum S., Alvarez S., Haller D. et al. // Ant. Leewen. — 1999. — V. 76. — P. 199–205.
122. Caecal localisation of the Specific Microbiota resistant to *Clostridium difficile* colonisation in gnotobiotic mice / Boureau H., Salanon C., Decaens C., Bourlioux P. // Microbiol. Ecol. Health. Dis. — 1994. — V. 7. — P. 111–117.
123. *Fusobacterium nucleatum*, originis clinics et identification / Chanzy B., Miscopein G., Bouchet A. et al. // Med. Mal. Infect. — 1990. — V. 20. — P. 97–99.
124. Age-related differences in receptors for *E. coli* heat-stable enterotoxin in small and large intestine of children / Cohen N.B., Guarina A., Shukla R., Gianella R.A. // Gastroenterology. — 1988. — V. 94. — P. 367–373.
125. Dabelsteen E., Chansen H. Harbohydrate pathology // APMIS Suppl. (Copenhagen, Denmark). — 1993. — V. 27. — 100 p.
126. Dan M., Heshkovits A., Mirsky L., Gutman R. Increase in the isolation rate of enterococci from urine since the introduction of fluoroquinolones // Int. J. Infect. Dis. — 1997. — V. 2 (2). — P. 110–112.
127. Dublanche A., Breuil J. *Bacteroides fragilis* enterotoxinogene (BEFT) // Ibid. — 1996. — V. 26. — P. 192–196.
128. Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: Risk factor for infection / Edmond M.B., Ober J.F., Weibum D.L. et al. // Clin. Infect. Dis. — 1995. — V. 20. — P. 1126–1133.
129. Ehrenfeld E.E., Clewell D.B. Transfer function of the *Streptococcus faecalis* plasmid pAD1: organization of plasmid DNA encoding response to sex phenomene // J. Bacteriol. — 1987. — V. 169. — P. 3473–3481.
130. Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis / Eschenbach D.A., Davick P.R., Williams B.L. et al. // J. Clin. Microbiol. — 1989. — V. 27. — P. 251–256.
131. Gavini F., Pourcher A.M., Bonaka D. Le genre *Bifidobacterium*. Classification, identification, aspects critiques // Med. Mal. Infect. — 1990. — V. 20. — P. 53–62.
132. Gibson G.R., Macfarlane G.T. Human colonic bacteria: role in nutrition, physiology and pathology. Boca Raton, Florida: CRC Press. — 1995. — P. 1–18.
133. Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics // J. Nutr. — 1995. — V. 125. — P. 1401–1412.
134. Gill H.S., Rutherford J., Prasad J., Gopal P.K. Enhancement of natural and acquired immunity by *Lactobacillus rhamnosus* (HN001), *Lactobacillus acidophilus* (HN017) and *Bifidobacterium lactis* (HN019) // Brit. J. Nutr. — 2000. — V. 83 (2). — P. 167–176.
135. Survival of *Lactobacillus* species (strain GG) in human gastrointestinal tract / Goldin B.R., Gorbach S.L., Saxelin M. et al. // Dig. Dis. Sci. — 1992. — V. 37. — P. 121–128.
136. Hydrogen peroxide-producing *Lactobacilli* and acquisition of vaginal infection / Hawes S.E., Hiller S.L., Benedetti J. et al. // J. Infect. Dis. — 1996. — V. 174. — P. 1058–1063.
137. Hentges D.J. Human intestinal microflora in health and disease. — New York: Academic Press, 1983.
138. Hill M.J. Microbes and Human Carcinogenesis. — New York: London, 1986. — 176 p.
139. The normal vaginal flora, H2O2 – producing lactobacilli and bacterial vaginosis in pregnant women / Hillier S.L., Krohn M.A., Rabe L.K. et al. // Clin. Infect. Dis. — 1993. — V. 16. — P. 273–281.
140. Hilton E., Rindos P., Isenberg H.D. *Lactobacillus* GG vaginal suppositories and vaginitis // J. Clin. Microbiol. — 1995. — V. 33. — P. 1433.
141. Prophylactic and therapeutic efficacy of antibodies to a capsular polysaccharide shared among vancomycin-sensitive and resistant enterococci / Huebner J., Quaes A., Krueger W.A. et al. // Infect. Immun. — 2000. — V. 68. — P. 4631–4636.
142. Jett B.D., Huyck M.M., Gilmore M.S. Virulence of *Enterococci* // J. Clin. Microbiol. Rev. — 1994. — V. 7 (4). — P. 462–478.
143. Kaczmarek W., Jakoniuk P., Borowski J. Wpływ wybranych bakterii na mycelialną przrzan komerek *Candida albicans* // Med. Dosw. Mikrobiol. — 1989. — V. 41 (3–4). — P. 184–191.
144. Kagermeier-Callaway A.S. International committee on Systematic Bacteriology. Subcommittee in the taxonomy of *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and related organisms. Minutes of the meetings, 4 and 6 July 1994, Prague, Czech. Republic // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. — 2000. — V. 50 (3). — P. 1391–1392.
145. *Bacillus subtilis* infection / Kiss T., Gratwohl A., Frei R. et al. // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. — 1988. — V. 77. — P. 1219–1223.
146. Klaenhammer T.R. Bacteriocins of lactic acid bacteria // Biochemie. — 1988. — V.

70. — P. 337–349.
147. Kreutz C. Adherence properties of *Bacteroides vulgatus*, the preponderant colonic organism of adult humans // J. Med. Microbiol., Virol., Parasitol. Infect. Dis. — 1994. — V. 2 (281). — P. 225–234.
148. Larsen B. Vaginal flora in health and disease // Clin. Obstet. Gynecol. — 1996. — V. 36, № 1. — P. 107–121.
149. MacFarlane L.V. The epidemiology of *Clostridium difficile* infection // Gastroenterol. Intenat. — 1991. — V. 4. — P. 82–85.
150. MacFarlane G.T., MacFarlane S. Human colonic microbiota: ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria // Scand. J. Gastroenterol. — 1997. — V. 32 (222). — P. 3–9.
151. Marteau P., Pambaud J.C. Potential for using lactic Acid bacteria for therapy and immunomodulation in neon // FEMS Microbiol. Rev. — 1993. — V. 12. — P. 207–220.
152. Murray B.E. Diversity among multidrug-resistant *Enterococci* // Emerg. Infect. Dis. — 1998. — V. 4. — P. 37–48.
153. Changes in the composition of Infant Faecal Flora during weaning / Neut C., Lesieur V., Beerens H. et al. // Microecol. And Therapy. — 1985. — V. 15. — P. 23–25.
154. The association between colicogenicity and pathogenesis among uropathogenic isolates of *Escherichia coli* / O'Brien G.J., Chambers S.T., Peddie B., Mahanty H.K. // Microbiol. Pathog. — 1996. — V. 20 (3). — P. 185–190.
155. Oggioni M.R., Rozzi G., Valencin P.E. Recurrent Septicemia in an Immunocompromised Patient Due to Probiotic Strains of *Bacillus subtilis* // J. Clin. Microbiol. — 1998. — V. 36, № 1. — P. 325–327.
156. Perez-Chaia A., Zirate G., Oliver G. The probiotic properties of propionibacteria // Lait. — 1999. — V. 79. — P. 175–185.
157. Changes in nitrogen excretion of uremic rats fed with a fermented milk product / Petzke K.J., Semesk T.G., Proll J. et al. // Ernahrungsforschung. — 1995. — V. 40. — P. 137–143.
158. Redondo-Lopez V., Cook R.L., Sobel J.D. Emerging role lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora // Rev. Infect. Dis. — 1990. — V. 12. — P. 856–872.
159. The effect of diet on the Bacterial Flora of the infant gut / Roberts A.K., Harzer G., Drazer B.S., Hill M.J. // Microecol. And Therapy. — 1984. — V. 14. — P. 15–18.
160. Roffe C. Biotherapy for Antibiotic-associated and other Diarrheas // J. of infection. — 1996. — V. 32. — P. 1–10.
161. Ruseeler van Embden J.G., Shouter W.R., van Lieshout L.M. Pouchitis: result of microbial imbalance // Gut. — 1994. — V. 35 (5). — P. 658–664.
162. Salminen S., Isolauri E., Onela T. Gutflora in normal and disordered states // Chemotherapy. — 1995. — V. 41. — P. 5–15.
163. Functional food science and gastrointestinal physiology and function / Salminen S., Bouley C., Boutron-Ruault M.E. et al. // Brit. J. Nutr. — 1998. — V. 80, № 1. — P. 147–171.
164. Sedallian A., Antoniotti G., Bland S. Les germes responsables des vaginoses bacteriennes // Med. Mal. Infect. — 1995. — V. 25. — P. 791–795.
165. Spencer R.C. The role of antimicrobial agents in the aetiology of *Clostridium difficile*-associated disease // J. Antimicrob. Chemother. — 1998. — V. 41. — P. 21–27.
166. Taylor M., Ajavi F., Almond M. Enterocolitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // Lancet. — 1993. — V. 342. — P. 804.
167. Human intestinal probiotic bacteria—production of antimicrobial factors / Thornton G., O'Sullivan M., O'Sullivan D. et al. // Ir. J. Med. Sci. — 1993. — V. 162, № 9. — P. 366.
168. Growth stimulator for Bifidobacteria Produced by *Propionibacterium freudenreichii* and Several Intestinal Bacteria / Tsutomu K., Hiroharu M., Megumi I., Sachiki M. // J. Dairy Sci. — 1994. — V. 77. — P. 393–404.
169. Vandenberg P.A. Lactic acid bacteria, their metabolic products and interference with microbial growth // FEMS Microbiol. Rev. — 1993. — V. 12. — P. 221–238.
170. Antimutagenicity of propionic acid bacteria / Vorobjova L.I., Cherdinceva T.A., Abilev S.K., Vorobjeva N.V. // Mutat. Res. — 1991. — V. 251. — P. 233–239.
171. Increased translocation of *Escherichia coli* and development of arthritis in vitamin A-deficient rats / Wiedermann U., Hanson L.A., Bremell T. et al. // Infect. Immun. — 1995. — V. 63 (8). — P. 3062–3068.
172. Association of K-1-capsule, smooth lipopolysaccharides, *traT* gene, and colicin V production with complement resistance and virulence of avian *Escherichia coli* / Wooley R.E., Nolan L.K., Brown J. et al. // Avian. Dis. — 1993. — V. 37 (4). — P. 1092–1096.

Склад і функції мікробіоценозів різних біотопів людини

Д.С. Янковський

Резюме. В контексті актуальності пошуку нових підходів у пробіотикотерапії розглядаються класифікація, склад і функції мікробіоценозів різних біотопів людини; при цьому особлива увага приділяється мікрофлорі товстокишкового біотопу. Відмічається домінування серед індигенних бактерій цукролітичних аспорогенних непатогенних анаеробів. Підкреслюється життєва важливість для людини симбіотичних взаємовідношень між організмом хазяїна та його аутофлорою, механізми яких реалізуються на метаболічному, регуляторному, внутрішньоклітинному та молекулярно-генетичному рівнях. Антибіотикотерапія розглядається як потужний дизбіотичний фактор, який спрямований проти цінної для людини мікрофлори і стимулює штучну селекцію хвороботворних антибіотико-резистентних штамів.

Ключові слова: пробіотикотерапія, І.І. Мечников, медична мікробна екологія, індигенна мікрофлора, біотиопи людини, цукролітичні аспорогенні анаероби.

Composition and Functions of Microbiocenoses in Varied Human Biotores

D. S. Yankovsky

Summary. Within the overall importance of searches of new approaches in probiotic treatment classification, composition and functions of microbiocenoses of varied human biotopes are considered with particular attention paid to the microflora of the large intestine biotope. Domination of saccharolytic asporogenous non-pathogen microbes among the indigenous bacterial population is noted. The vital importance of symbiotic relations between the host organism and its autoflora, their mechanisms implemented at metabolic, regulatory, intra-cellular and molecular-genetic levels is underlined. Treatment with antibiotics is viewed as a powerful dysbiosis factor both aimed against the microflora necessary for humans and stimulating artificial selection of harmful, antibiotics-resistant races.

Key words: probiotic treatment, I. I. Mechnikov, medical microbial ecology, indigenous microflora, human biotopes, saccharolytic asporogenous anaerobe.