

Міністерство охорони здоров'я України
Український науковий центр
медичної генетики АМН України
Луганський державний медичний університет
Харківський НДІ мікробіології
і імунології ім. І.І. Мечникова
Міжнародний Мечниковський фонд

**ПРОБЛЕМИ ЕКОЛОГІЧНОЇ
ТА МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ
І КЛІНІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЇ**

Збірник наукових праць

Випуск 2 (48)

*Випуск
присвячений пам'яті
академіка В.Г.Бочоришвілі*

Київ - Луганськ - Харків
2003

2. Клинико-иммунологическая эффективность нового украинского препарата "Эрбисол" у больных с хроническим гепатитом / Н.Г.Бычкова, В.П. Шипулин, А.А.Фомина, С.А.Бычкова // *Врачеб. дело.* - 1995. - № 3-4. - С.65-71.

3. Лоскутова І.В., Фролов В.М. Вплив циклоферону та ербісолу на імунологічні показники у хворих з тяжким перебігом епідемічного паротиту // *Імунологія та алергологія.* - 2003. - № 2. - С.26-29.

4. Никитин Е.В., Лоскутова И.В. Клинико-иммунологические особенности эпидемического паротита у взрослых // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць.* - Київ; Луганськ, 1998. - Вып. 2. - С. 100-106.

5. Николаенко А.Н. Концептуальные подходы к разработке высокоэффективных лекарственных препаратов нового поколения класса «Эрбисол» // *Фармакологічний вісник.* - 1998. - № 6. - с.69-74.

6. Фролов В.М., Рычнев В.Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение // *Лаборат. дело.* - 1986. - № 3. - С. 159-161.

7. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Баскаков И.Н. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных // *Лаборат. дело.* - 1989. - № 6. - С. 71-72.

8. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Гаврилова Л.А. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови // *Лаборат. дело.* - 1989. - № 8. - С. 121-122.

9. Фролов В.М., Бойченко П.К., Пересадин Н.А. Диагностическое и прогностическое значение уровня циркулирующих иммунных комплексов у больных // *Врачеб. дело.* - 1990. - № 6. - С. 116-118.

10. Фролов В.М., Колесниченко Г.И., Пересадин Н.А. Клинико-иммунологические особенности эпидемического паротита в современных условиях // *Детские инфекции.* - Киев: Здоров'я, 1991. - Вып. 19. - С.35-41.

11. Фролов А.Ф., Фролов В.М., Лоскутова И.В. Эпидемический паротит: особенности клиники и современные подходы к лечению // *Сучасні інфекції.* - 1999. - № 3. - С.94-98.

12. Циклоферон: клиническое применение у взрослых. - Днепропетровск, 2000. - 36 с.

12. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С., Голубка И.С. Аутоиммунные процессы и их роль в клинике внутренних болезней. - Киев: Здоров'я, 1985. - 160 с.

13. Чудна Л.М., Оксіюк В.І. Боротьба з дитячими крапельними інфекціями // *Інфекційні хвороби.* - 1996. - № 2. - С.18-20.

УДК 612.326.3+579.61

МИКРОФЛОРА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ЧЕЛОВЕКА И ЕЕ РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Т.С. Тодосійчук, А.М. Дуган, И.Р. Клечак

Національний технічний університет України (Київ)

Микрофлора человека рассматривается как совокупность микробоценозов, занимающих многочисленные ниши на коже и слизистых оболочках всех открытых внешней среде полостей макроорганизма. Она включает в себя до сотни разнообразных видов, а общая численность микроорганизмов у взрослого человека достигает 10^{15} клеток. Наиболее сложные по составу микробоценозы – это микрофлора толстого кишечника, рта и носоглотки: из их содержимого высеваются микроорганизмы-представители 17 различных семейств, 45 родов, более 500 видов [1, 4, 18].

Отдельные группы микроорганизмов ЖКТ высокоспециализированы в отношении использования глюкозы как источника углерода. Более того, в ЖКТ имеет место своего рода «последовательная и взаимная трофическая зависимость», когда метаболиты (промежуточные или конечные) микроорганизмов одних групп являются источником питания для других групп. Примером могут служить: *Bifidobacterium longum*, использующей глюкозу в качестве источника углерода с выделением малата и ацетата как продуктов метаболизма; малат, в свою очередь, перерабатывается *Propionibacterium freudenreichii* до пропионата и ацетата. *Veilonella* sp. перерабатывает малат с выделением некоторых метаболитов, регулирующих количественное содержание *Propionibacterium freudenreichii*. Метаболиты *Veilonella* sp. являются источниками питания практически для всех представителей аэробной и факультативно-аэробной флоры ЖКТ. Метаболиты последних являются источниками питания для облигатно-анаэробных бактерий

[2, 14, 15]. Известно, что основу нормальной микрофлоры человека составляют облигатно-анаэробные бактерии. Даже в глубоких слоях кожи количество анаэробов в 3-10 раз выше количества аэробных бактерий. В полости рта и толстого кишечника это соотношение составляет 1000:1 и более.

Желудочно-кишечный тракт человека является наиболее заселенной микроорганизмами частью организма. При этом заселение осуществляется четко «по этажам». Наименее заселены микроорганизмами желудок и верхние отделы тонкого кишечника. Обычно число выделяемых из этих отделов микроорганизмов не превышает 10^3 КОЕ/мл (колониеобразующих единиц/мл). В них можно обнаружить кандиды, стрептококки и лактобациллы [12, 17]. Состав микрофлоры толстого кишечника чрезвычайно разнообразен. Общее количество их достигает 10^{12} КОЕ/мл.

Микрофлора ЖКТ условно может быть разделена на три группы, количественный и качественный состав которых изменяется на протяжении всей жизни человека. Исследования последних лет [7] показали, что распределение групп бактерий описывается «куполообразной кривой». К первой относятся микроорганизмы, количество которых существенно увеличивается в кишечнике зрелых людей по сравнению с людьми молодого возраста, а затем к пожилому возрасту опять уменьшается. К этой группе относятся среди анаэробов фузобактерии, актиномицеты, бифидобактерии, лактобактерии; среди аэробов – протеи, клуиверы, цитробактерии, серрации, псевдомонады, энтерококки и стафилококки. Вторая группа микроорганизмов характеризуется тем, что их количество находится примерно на одинаковом уровне в кишечнике у молодых и зрелых людей и снижается у лиц пожилого возраста (бактероиды, эшерихии). Третья группа включает с себя микроорганизмы, количество которых возрастает максимально в пожилом возрасте: клостридии, зубактерии, энтеробактеры, клебсиеллы, дрожжеподобные грибы р. *Candida*.

При анализе встречаемости представителей микрофлоры в различные периоды жизни человека установлено, что нормальная микрофлора кишечника наиболее разнообразна у людей зрелого возраста и сильно обеднена у пожилых людей. У последних доминируют анаэробные бактероиды, зубактерии, клостридии, грамположительные и грамотрицательные палочковидные бактерии.

Среди аэробов – энтеробактеры, клебсиеллы, клуиверы и грамотрицательные палочковидные бактерии. Таким образом, у практически здоровых людей в различные периоды жизни происходят значительные изменения микробного статуса кишечника, обусловленные, по всей видимости, морфофункциональными перестройками организма.

В настоящее время альтернативу микробиологическим исследованиям составляют химические методы дифференциации микроорганизмов, в частности, газовая хроматография (ГХ) в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС). Метод ГХ-МС основан на определении компонентов бактериальных клеток, появляющихся в результате их естественного отмирания или атаки со стороны иммунной системы [13]. В качестве маркеров используют минорные липидные компоненты мембран микробов. По содержанию и количеству этих компонентов можно в течение нескольких часов определить до 170 видов аэробных и анаэробных бактерий и грибов в различных биологических средах.

Почти 50% биомассы пристеночной микрофлоры составляют актиномицеты, около 25% микробной флоры представлено аэробными кокками (стафилококки, стрептококки, энтерококки и коринеформные бактерии). Число бифидо- и лактобацилл колеблется в пределах от 20 до 30%. Другие анаэробы (нептострептококки, бактероиды, клостридии, пропионобактерии) составляют около 10% в тонкой и до 20% в толстой кишке. На долю энтеробактерий приходится 1% от суммарной микрофлоры слизистой оболочки.

Около 90-95% микробов толстой кишки составляют анаэробы (бифидобактерии и бактероиды) и только 5-10% всех микроорганизмов составляет строгая аэробная и факультативная флора.

Исследование микрофлоры кишечника с помощью метода ГХ-МС у больных синдромом раздраженного кишечника выявило существенные отличия по сравнению со здоровыми людьми. Они заключались в значительном увеличении численности в слизистой оболочке тонкой кишки микроорганизмов рода *Eubacterium* (более чем в 30 раз), альфа-стрептококков (до 25 раз), энтерококков (до 10 раз), кандид (до 15 раз) и появлении грамотрицательных бактерий рода *Acinetobacter*. У нескольких больных отмечены высокие концентрации вирусов герпеса. Но более массовым явлением выглядит уменьшение численности тринадцати других таксонов микроорганизмов, а именно снижение видового состава большинства анаэробов (пептострептококки, пропионобактерии, клостридии, фузобактерии, *Bacteroides ureolyticum*), актиномицетов, клебсиелл.

Отмечалось уменьшение их численности от 2 до 30 раз у разных пациентов. Все перечисленные микроорганизмы являются естественными обитателями кишечника, поэтому выявленные изменения их видового состава свидетельствуют о дисбактериозе.

Вопрос, предшествует ли нарушение нормальной микрофлоры возникновению того или иного патологического процесса в клетках или органах макроорганизма, или нарушение состава микрофлоры есть следствие того или иного патологического процесса, в последнее время решается в пользу первого. То есть, именно изменение соотношения видового состава нормальной микрофлоры ЖКТ человека является причиной большинства патологических процессов. Понимание первичности изменения состава микрофлоры, как основы возникновения нарушений физиологических функций и биохимических реакций, и определяет суть мик-

роэкологического подхода к пониманию роли микрофлоры в организме хозяина [16].

Это подтверждается тем, что любое патологическое состояние макроорганизма характеризуется определенными отклонениями в составе его микрофлоры. Так, при инфекционном эндокардите наблюдается повышенное содержание *S.aureus* и *Enterobacter*; при хронической почечной недостаточности - повышенное содержание *Proteus*; при острой одонтогенной флегмоне и ревматизме наблюдается низкая встречаемость *Enterobacter* и непатогенных видов стафилококка, а также снижение уровня лакто- и бифидобактерий [5].

Дисбиотические проявления, как следствие воздействия на микрофлору различных факторов, выражаются в изменении абсолютной численности анаэробных и других прокариотов, видового состава, ареала обитания отдельных штаммов, спектра и количества образованных метаболитов. Реакция эукариотов, органов и тканей хозяина на эти микророзкологические нарушения различна по времени возникновения. Она зависит от того, какая группа микроорганизмов в симбиотической системе «анаэробные бактерии – эукариотические клетки», подверглась изменениям, насколько глубоко отклонения от состояния равновесия и есть ли условия для возвращения в исходное состояние. Точные механизмы участия представителей микрофлоры хозяина и их продуктов жизнедеятельности в этиопатогенезе многих современных заболеваний и патологических синдромов до настоящего времени окончательно не установлены. Микророзкологические подходы к пониманию их развития могут являться отправной точкой конструирования новых средств лечения и приемов профилактики многих распространенных болезней человека.

Большое внимание уделяется сейчас изучению на молекулярном уровне проблемы участия некоторых представителей нормальной микрофлоры (за счет образования перекрестных антител) в патогенезе артритов, дерматоаллергозов и других

заболеваний, относимых к аутоиммунной патологии. Артропатогенная активность широко изучена на модели стрептококков различных видов и их пептидогликано-полисахаридных полимеров, изолированных из *Enterococcus faecium*, *Peptostreptococcus productus*, *Lactobacillus casei*, *Eubacterium conortum*, *Bifidobacterium*, *H. pylori* [3, 11].

Среди наиболее значимых факторов, приводящих к формированию патологического процесса можно назвать:

- лекарственную терапию, ведущую к разбалансировке, выходу из экологической ниши и развитию синдрома усиленного роста кишечных бактерий;

- механические воздействия на биопленку, ведущие к формированию биопленки иного состава, а также к миграции микроорганизмов, фрагментов микробной пленки или продуктов метаболизма;

- разнообразные биологически активные соединения, которые образуются клетками и органами хозяина, концентрации которых могут меняться при стрессовых ситуациях, например, во время смены климатических условий, космических полетов. Переход на новый пищевой рацион также влияет на состав автохтонной микрофлоры [10, 18].

Дисбактериоз

По мнению профессора Шендерова Б.А. [18,19], дисбактериоз необходимо рассматривать как нарушение определенной функции микрофлоры хозяина, а не как клиническую картину или диагноз. Например, дисбактериозы, сопровождающиеся снижением колонизационной резистентности, нарушением холестерина обмена. В связи с этим в зарубежной литературе употребляют термин «микрoэкологический дисбаланс» или «микробная экология в норме или патологии».

Механизм возникновения дисбактериозов можно представить следующим образом. Под действием каких-либо факторов повреждаются специальные симбиотические ассоциации микроорганизмов в пищеварительном тракте здоровых людей, ответственные за колонизационную резистентность. Вследст-

вие этого, в тонком кишечнике могут усиленно размножаться аэробные или анаэробные бактерии (в норме обитающие только на слизистой толстого кишечника) или в последней происходит смещение в сторону аэробных бактерий, что приводит к изменению в химическом составе содержимого просвета кишечника. В результате изменения метаболических процессов в новом микробоценозе, происходит нарушение акта дефекации, ощущаются боли в животе. При этом отсутствуют морфологические нарушения в тонком и толстом кишечнике (так называемый синдром раздражения кишечника). Такие нарушения могут привести к селективному отбору штаммов с повышенным патогенным потенциалом и обусловить различные хронические заболевания.

Значительное нарушение количественного и видового состава микрофлоры кишечника приводит к выработке эндотоксина грамотрицательными бактериями. Дисбиотическое состояние организма тесным образом связано с поступлением избыточных количеств липолисахаридов (ЛПС), О-антигена и энтеробактерий в кровоток. Это приводит к иммунным патологическим процессам, аллергизации, воспалениям за счет высвобождения ряда медиаторов, в том числе и фактора некроза опухоли альфа. Запуск цитокинового каскада в результате «бомбардировки» организма бактериальными суперантигенами из кишечника приводит к развитию аутоиммунных заболеваний с локализацией в ЖКТ. Увеличение количества условно-патогенной микрофлоры сопровождается повышением концентрации протеолитических ферментов в кишечнике, что в условиях разрушенного мукозного слоя может приводить к повреждению стенки кишечника [6, 10, 11].

Дисбактериоз сопровождается увеличением количества гемолитических эшерихий, которые часто развиваются при дефицитах бифидо- и лактобактерий. При дисбактериозах с увеличенным содержанием различных условно-патогенных энтеробактерий, стафилококков, энтерококков и грибов, а также

бактериозах с пониженным содержанием эшерихий резкого дефицита бифидо- и лактобактерий не наблюдается [11].

Оппортунистические инфекции

В последнее время появляются работы, свидетельствующие о причастности отдельных представителей индигенной нормальной микрофлоры к развитию различных патологических процессов. Так, представители рода *Lactobacillus* могут обусловить развитие гнойно-воспалительных процессов, эндокардитов, септицемии, менингита и др. В качестве этиологических факторов некоторых патологических процессов зарегистрированы *L.brevis*, *L.lactis*, *L.fermentum*, *L.acidophilus* и др. [3].

Существенным моментом в развитии оппортунистических инфекций является приобретение возбудителями этих заболеваний различных факторов патогенности. Так, исследование аэробных и анаэробных неспороносных бактерий, изолированных при различных патологических состояниях, показало, что большинство штаммов кишечных палочек отличались от нормальных представителей способностью к адгезии на несвойственных для них клетках организма (что было связано с наличием особых фимбрий). Формирование полисахаридов у бактериоидов также детерминирует патогенность этих анаэробных бактерий. Обнаружено, что многие штаммы бактериоидов, изолированные при различных патологических процессах, продуцируют коллагеназы, трипсиноподобные ферменты, энтеротоксины. Штаммы *Fusobacterium necrophorum*, изолированные из патологического материала, выделяют лейкоцидин, приводящий к развитию лейкоцитоза.

Язвенная болезнь желудка и другие заболевания

Статистические исследования показали, что *Helicobacter pylori* ответственен за развитие: язвы двенадцатиперстной кишки в 35% случаев, язвы желудка 70%. β -лимфомы и аденокарциномы практически в 100% случаев. Присутствие *H.pylori* в больших количествах сопровождается возникно-

вением инфильтратов и микроабсцессов на поверхности слизистой оболочки, нарушением целостности эпителия, разрушением и истощением муцинового слоя. Кроме желудка *Helicobacter pylori* находят и в других отделах ЖКТ на участках, подобных слизистой желудка. Механизм развития воспалительного процесса заключается в том, что некоторые штаммы обладают способностью к синтезу цитотоксинов, которые приводят к изъязвлению слизистой, а также к синтезу муциназы, вызывающей протеолиз муцина и утоньшение муцинового слоя. Таким образом, *H.pylori* способствует разрушительному воздействию желудочного сока на эпителиальные клетки. Повышенная уреазная активность и накопление аммиака также способствует возникновению язвенного процесса.

Хронические энтериты – заболевания пищеварительного тракта, которые характеризуются воспалительно-дегенеративным поражением тонких кишок. В основе всех метаболических, дегенеративных нарушений, а также клинических проявлений, лежит массовое обсеменение тонкого кишечника аэробными и анаэробными микроорганизмами, в норме заселяющими толстый кишечник. Клинические проявления: метеоризм, боли в животе, диарея. При этом снижаются основные функции тонкого кишечника: обеспечение процессов всасывания, что приводит к белковой, витаминной, минеральной недостаточности. Численность микроорганизмов может достигать 10^9 - 10^{11} КОЕ/мл. Доминируют анаэробы: бактериоиды, клостридии, лактобациллы и энтерококки, ответственные за развитие синдрома. В подавляющем большинстве случаев заболевание (дизентерия, брюшной тиф, сальмонеллез) возникает после глубоких нарушений микроэкологии ЖКТ, приводящих к снижению колонизационной резистентности. Патофизиологические реакции обусловлены воздействием на организм комплекса токсических бактериальных метаболитов, всасывающихся из тонкого кишечника. Метеоризм - как следствие фермен-

тации углеводов в тонком кишечнике с образованием CO_2 и CH_4 и др. Стеореза – нарушение липидного обмена – связана с тем, что бактероиды, вейоллонеллы, клостридии, энтерококки, лактобациллы деконъюгируют желчные кислоты, которые снижают сорбцию липидов.

Канцерогенез

В начале 70-х годов была выдвинута гипотеза о участии резидентной и (или) транзитной микрофлоры ЖКТ в развитии злокачественных новообразований. Hill M.J. и Thomson M. в экспериментах на животных доказали участие микрофлоры в возникновении опухолей ЖКТ, грудной железы, печени и других органах. Так, было показано, что раковые поражения часто имеют место у мышей, крыс, и кроликов и очень редко у морских свинок. При этом наблюдается различие в составе микрофлоры. У морских свинок отсутствуют клостридии и энтеробактерии, но в значительном количестве присутствуют Вейллонеллы. У мышей клостридии, бифидобактерии, вейллонеллы практически отсутствуют, а количество лактобацилл более чем на 3 порядка превышает таковое у морских свинок.

По мнению японских ученых Sakomato K. и Konishi K., канцерогенез обусловлен кооперативным эффектом. Предполагаемые механизмы участия микрофлоры в канцерогенезе заключаются в микробной трансформации проканцерогенов в канцерогены. Это обусловлено наличием у микроорганизмов ряда ферментов: гликозидазы, нитрозосинтетазы, азоредуктазы, 7- α -стероиддегидогеназы, 7- α -гидроксилаза и др. [3].

Гликозидазы осуществляют гидролиз гликозидных связей олиго- и полисахаридов с образованием различных сахаров. Так, β -глюкуронидаза, обладающая широкой субстратной специфичностью, разрушает конъюгаты ароматических углеводов, образуемые в печени и не обладающие канцерогенным эффектом, с образованием агликонов. Эти соединения в процессе дальнейшего гидролиза образуют продукты, способные взаимодействовать с ДНК. Повышен-

ной гликозидазной активностью обладают бактероиды, бифидобактерии, лактобациллы, энтерококки [3].

N-нитрозосинтетазы катализируют реакции образования N-нитрозоаминов, N-нитрозоамидов, N-нитрозомочевины при взаимодействии вторичных аминов (пищевые добавки), амидов, мочевины с нитратами в кислой среде. Такой активностью обладают стрептококки, клостридии, бактероиды, бифидобактерии.

Азоредуктаза восстанавливает азосоединения (пищевые добавки, синтетические красители) по радикальному механизму с образованием промежуточных продуктов, способных к взаимодействию с белками и нуклеиновыми кислотами. Такой активностью обладают эшерихии, фекальные стрептококки, лактобациллы, бифидобактерии, бактероиды, зубактерии, клостридии.

Заключение

Сейчас уже можно говорить, что проблема взаимоотношений в системе «организм хозяина – его микрофлора» выходит за рамки медицинской микробиологии. Применяемые принципы системной биологии, рассматривают эту систему как одно целое, имеющее механизмы взаимовлияния и взаимоконтроля. Эта система возникла и начала развиваться задолго до возникновения человека, как вида.

По-новому звучит и само определение «нормы». Многочисленные исследования показали, что количественное и качественное содержание микрофлоры макроорганизма довольно вариабельно и зависит от возраста человека, географии проживания, рациона питания, наследственных факторов и др. В связи с этим возникает задача индивидуального подхода к нормированию микрофлоры. Для этого необходимо также создать модель комплексного взаимоотношения микроорганизмов и хозяина. Такие индивидуальные модели позволят подбирать правильное питание, лечение и естественными методами поддерживать здоровье.

Л и т е р а т у р а

1. Белобородова Н.В. О микрофлоре хозяина и ее участии в ответе на инфекцию // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – № 9. – С. 44–48.
2. Белобородова Н.В., Белобородов С.М. Метаболиты анаэробных бактерий (летучие жирные кислоты) и реактивность макроорганизма // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – № 2, С. 28–36.
3. Бондаренко В.М., Петровская В.Г. Ранние этапы развития инфекционного процесса и двойственная роль микрофлоры // Вестник РАМН. – 1997. – № 3. – С. 7–10.
4. Воробьев А.А., Абрамов Н.А. Бондаренко В.М. и др. Дисбактериоз – актуальная проблема медицины // Вестник РАМН. – 1997. – № 1. – С. 4-7.
5. Воробьев А.А., Иноземцева Л.О., Буданова Е.В. и др. Значение патологического процесса в формировании изменчивости микробиологического фенотипа кишечника человека // Биотень экспериментальной биологии и медицины. – 1997. – Том 123. – № 2. – С.176–179.
6. Горская Е.М., Бондаренко В.М., Шагенова Ю.С. и др. Протеолитическая активность содержимого толстой кишки в норме и при микробиологических нарушениях // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. – 1995. – № 3. – С. 116–120.
7. Коршунов О.В., Поташник Л.В., Ефимов Б.А. и др. Качественный состав нормальной микрофлоры кишечника у лиц различных возрастных групп // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. – 2001. – № 2. – С. 57–60.
8. Леванова Л.А., Алешин В.А., Воробьев А.А. и др. Становление микрофлоры кишечника у детей первого года жизни // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. – 2001. – № 4. – С.47–50.
9. Лиходед В.Г., Каверина К.Г., Кочурко Л.И. и др. Микробиологическая характеристика дисбактериозов кишечника у детей и взрослых Москвы // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. – 1999. – № 4. – С. 65–67.
10. Лыкова Е.А., Бондаренко В.М., Воробьев А.А. и др. Бактериальная эндотоксинемия у детей с дисбактериозом // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. – 1999. – № 3. – С. 67–70.
11. Лыкова Е.А., Мурашова А.О., Бондаренко В.М. и др. Нарушение микрофлоры кишечника и иммунитета у детей с аллергическими дерматитами и их коррекция // Российский педиатрический журнал. – 2000. – № 2. – С. 20–24.
12. Медицинская микробиология / Гл.ред. В.И. Покровский, О.К. Поздеев. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. – 1200с.
13. Парфенов А.И., Осипов Г.А., Богомолов П.О. Дисбактериоз кишечника // Consilium medicum. – 2001. – Т.3. – № 6. – С.23–28.

14. Пружняк О.В., Шендеров Б.А. Некоторые аспекты таксономии и экологии клинически значимых грам отрицательных анаэробных и микроаэрофильных бактерий // Медицинские аспекты микробной экологии (ред. Шендеров). – Москва, 1992. Выпуск 6. – С. 103
15. Сафронова А.И., Сорвачева Т.Н., Куркова В.И. Сравнительная оценка влияния различных кисломолочных продуктов на кишечную микрофлору детей раннего возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 6. – С.55-56.
16. Суліма О.Г., Поліщук О.І., Ткачова Т.М. Особливості формування кишкового мікробіоценозу у новонароджених дітей в період перебування в родопомічному закладі // Український медичний часопис. – 1999. – № 6 – С.130 - 134.
17. Ткачук Т.Ю., Шраер О.Т. Этапы микробной колонизации организма новорожденных // Российский педиатрический журнал. – 1999. – № 3. – С. 37–39.
18. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. – М.: Издательство ГРАНТЬ, 1998. – 288с.
19. Шендеров Б.А. Роль анаэробных неспорообразующих бактерий в поддержании здоровья человека. – Вестник РАМН. – 1996. – № 2. – С. 63–67.