

Пробиотическая оптимизация первичного формирования нормальных биоценозов в неонатальном возрасте — залог предупреждения дисбиозов

Д.С. Янковский, Г.С. Дымент

Научно-производственная компания "О.Д. Пролисок", г. Киев

Показаны основные механизмы формирования микробиологических нарушений, пробиотической оптимизации первичного формирования нормальных биоценозов в неонатальном возрасте. Подтверждена целесообразность использования антибиотикорезистентных пробиотиков на основе живых клеток физиологической микрофлоры в лечении и профилактике микробиологических нарушений у новорожденных (Симбитер).

Ключевые слова: дисбиоз, биоценоз, новорожденные, Симбитер.

В последние десятилетия большую тревогу медицинской общественности вызывает неуклонное распространение среди населения дисбиотических расстройств и связанных с ними «болезней цивилизации». По данным медицинской статистики, около 90% населения Украины страдает дисбиозами и их последствиями.

Причины увеличения числа больных с микробиологическими нарушениями очень разнообразны. Известно, что на состояние микробиологии влияет характер питания человека, его возраст, время года, состояние окружающей среды, нервно-эмоциональные стрессы, медикаментозная терапия и др. [1–3, 5, 9, 14, 18–23].

К сожалению, эволюция медицинской науки не всегда учитывала необходимость поддержания дружественного симбиоза человека с его микрофлорой. Большинство методов современной медицины оказывает отрицательное воздействие на количественные и качественные характеристики приэпителиальных защитных биопленок, в первую очередь, за счет ингибирования наиболее ценного сахаролитического анаэробного компонента и увеличения популяционного уровня и агрессивных свойств условно-патогенной флоры.

Широкое и не всегда обоснованное использование в клинической практике иммунологической и гормональной терапии, препаратов, изменяющих кинетику эпителия слизистых оболочек, продукцию и состав муцина, привело к увеличению случаев дисбиотических расстройств [16, 19].

Наиболее распространенной медикаментозной причиной микробиологических нарушений является нерациональное применение антибактериальных препаратов. Успехи химиотерапии, позволившие спасти огромное количество тяжелых больных, породили и множество проблем, что заставляет с большей осторожностью подходить к использованию антибиотиков, особенно, широкого спектра действия [1–3, 5, 8, 9, 14, 15, 18–23].

Открытие в 1929 году А. Флемингом пенициллина, ознаменовавшее триумфальное вступление медицины в эру антибиотиков, породило надежды на полное искоренение в короткие сроки инфекционных болезней. Однако этим надеж-

дам не удалось сбыться. Парадоксально, но получение и внедрение в клиническую практику все более активных антибактериальных препаратов сопровождается неуклонным расширением спектра антибиотикорезистентных возбудителей инфекции и распространением их как в биотопах человека, так и в окружающей среде, прежде всего, в лечебных стационарах.

Наиболее серьезные последствия нерациональной антибиотикотерапии в значительной степени связаны с проблемой злоупотребления антимикробными препаратами, вначале считающимися абсолютно безвредными, и неадекватным их применением не только в лечебных, но и в профилактических целях, в том числе в акушерстве и неонатологии. В природе произошла аккумуляция антибактериальных препаратов и широкое распространение антибиотикорезистентных штаммов условно-патогенной микрофлоры, потенциально агрессивных как по отношению к организму человека в целом, так и его дружественной антибиотикочувствительной аутомикробиоты. Это явилось одной из основных причин неблагоприятных глобальных микробиологических нарушений в биосфере, отчетливо отразившихся в последние десятилетия на здоровье, особенно детской популяции населения.

Филогенетически сформировавшаяся чрезвычайно сложная и многофункциональная микробиологическая система человека представляет собой одну из жизнеобеспечивающих систем его организма, выполняющих большую роль в поддержании общего гомеостаза. Важность сохранения нормального состава и физиологических функций нормобиоты для профилактики многих современных заболеваний не вызывает сомнений.

Перечень заболеваний, рассматриваемых как следствие дисбиотических расстройств, увеличивается с каждым годом.

Имеются сообщения о выявлении прямой корреляции между тяжестью и длительностью протекания острых кишечных инфекций и глубиной дисбиотических нарушений. Предполагается, что дисбиозы предшествуют развитию инфекционного процесса, облегчая адгезию и инвазию возбудителя, а также повышают интенсивность эндотоксинемии вследствие снижения колонизационной резистентности кишечника [8, 14, 18–23]. Значительную роль в тяжести инфекционного процесса играет развитие на фоне дисбиоза вторичного иммунодефицита, который усугубляется иммуносупрессивными свойствами инфекционных агентов [21].

Часто связывается с дисбиотическими изменениями микрофлоры развитие болезней неинфекционной природы. К ним относят иммунные нарушения, синдромы стеатореи и мальабсорбции, анемию, гипопротейнемию, поражения суставов и соединительной ткани, гипо- и гиперхолестерине-

ЙОДОМАРИН – эффективное средство для профилактики йоддефицитных заболеваний

мии, коагулопатии, моче- и желчекаменную болезни, бронхиальную астму, атопический дерматит, подагру, псориаз, эритематозную волчанку, поражения печени, поджелудочной и щитовидной желез, злокачественные новообразования и др. Предполагается, что нарушение микробиоценоза может быть одной из эндогенных причин, влияющих на течение сахарного диабета [18, 19].

Обследование многих больных гастроэнтерологического профиля, в том числе с хроническими гастритами, дуоденитами и язвенными болезнями, выявило практически во всех случаях дисбиотические нарушения не только в желудке и 12-перстной кишке, но и в толстом кишечнике, что свидетельствует о необходимости предусмотрения в схеме лечения больных нормализации кишечного биоценоза. Геликобактерная инфекция часто сочетается контаминацией желудка и 12-перстной кишки с другой дисбиотической флорой, в частности грибами, стафилококками, стрептококками, энтерококками, бактероидами и др. [18, 20].

Дисбиотическими расстройствами сопровождается неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, полипоз толстой кишки. Аномально размножившиеся при дисбиозах условно-патогенные микроорганизмы синтезируют большие количества индола, скатола, аммиака, сероводорода и др. и тем самым увеличивают нагрузку на печень, провоцируя развитие патологии в гепатобилиарной системе. Течение вирусных гепатитов также сопровождается дисбиозами. Причем, наиболее глубокие микробиологические нарушения выявляются в случае тяжелого течения заболевания. При этом значительно усиливается аутоинтоксикация [18, 19, 22].

Многими экспериментальными работами показано, что состояние микробной экологии хозяина играет важную роль в возникновении определенных форм злокачественных новообразований, в первую очередь, желудка, толстой кишки и груди. Условно-патогенная микрофлора, приобретающая при дисбиозах селективные преимущества, способна метаболизировать отдельные эндогенные и экзогенные субстраты с накоплением в организме проканцерогенов, канцерогенов и промоторов развития опухолей [18].

Микробиологические нарушения рассматриваются как одна из наиболее частых причин развития послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений, являющихся причиной гибели многих хирургических больных [18, 20].

Многие противоречия, касающиеся проблемы дисбиозов, обусловлены трудностями, связанными с разграничением патологического процесса, причиной которого являются изменения в аутофлоре и инфекционного заболевания, отвечающего классическим представлениям о механизме воздействия микроорганизма на макроорганизм. Предложенные еще на начальных этапах развития клинической микробиологии постулаты Генле-Коха еще до настоящего времени широко используются для диагностики инфекционного заболевания. Согласно этому учению ведущая роль в формировании инфекционной патологии принадлежит патогенному микроорганизму, и поэтому выделение его из организма больного в чистой культуре и в высоких титрах позволяет диагностировать определенное заболевание, лечение которого должно базироваться на этиотропном воздействии на возбудителя антимикробными препаратами, к которым данный инфекционный агент проявляет чувствительность.

Однако в современных условиях патогенез инфекционного заболевания рассматривается как совокупность процессов взаимодействия хозяина и паразита. Поэтому лечебная тактика должна предусматривать как эрадикационную терапию, так и усиление защитных механизмов больного. Одним из эффективных естественных факторов противoinфекци-

онной защиты макроорганизма, как известно, является нормальная микрофлора. При поддержании высокой функциональной активности приэпителиальной биопленки, являющейся продуктом кооперативной деятельности макроорганизма и аутофлоры, патогенный микроорганизм на пути во внутреннюю среду организма, в первую очередь, сталкивается с наиболее трудно преодолимым для него препятствием. Нормобиоценоз активно препятствует развитию инфекционных процессов, и даже при условии проникновения в биотоп возбудителя он не способен достичь сайтов адгезии на эпителии из-за экранирования их защитной микрофлорой и вынужден элиминировать из организма. Но при нарушении микробиологического баланса могут быть созданы условия для активации вирулентности условно-патогенной эндогенной флоры, которая способна явиться этиологическим фактором развития аутоинфекции, а также открыть путь для проникновения в организм экзогенных патогенов.

Это позволяет отнести дисбиозы к группе эндогенных инфекционных заболеваний смешанной этиологии, поскольку они первоначально возникают в биотопах, естественно заселенных многовидовой микробной популяцией, а этиологическим фактором в развитии дисбиозов обычно служат ассоциации микроорганизмов.

Установление роли микробиологических нарушений в этиопатогенезе ряда неинфекционных патологий позволило рассматривать дисбиоз как *токсико-инфекционное заболевание*, сопровождающееся формированием в организме резервуара условно-патогенных микроорганизмов, оказывающих на организм человека токсико-дисметаболическое воздействие. Интоксикация организма в сочетании с нарушением обменных процессов приводит к усложнению многих хронических неинфекционных патологий, в частности, эндокринной, неврологической, нейромышечной и другой природы.

На сегодняшний день накоплена обширная информация, свидетельствующая о широком спектре физиологических функций симбиотической микробиоты человека, играющей важную роль в поддержании его здоровья и предупреждении возникновения многих заболеваний. Нормальные биоценозы рассматриваются как своеобразный микробный орган, выполняющий жизненно необходимые метаболические, регуляторные и защитные функции, обеспечивающие гомеостаз. В организме человека не существует ни единого органа, ни единого биохимического процесса, ни единой функции, в которых бы не принимали прямое или косвенное участие симбиотические микроорганизмы. Поэтому использование препаратов на основе симбиотической микрофлоры человека рассматривается в качестве наиболее оптимального метода физиологической коррекции микрофлоры, что способствует восстановлению здоровья.

Первичное становление микробной экосистемы в процессе онтогенеза представляет собой сложный многоэтапный процесс, зависящий от многих экзогенных и эндогенных факторов. Как известно, в норме первый контакт новорожденного с микробным миром происходит в процессе рождения, при прохождении плодом родовых путей матери. В этой связи очевидной является большая роль микрофлоры влагалищного биоценоза в становлении микробиологического статуса младенца. Иммунологически незрелый, беззащитный перед агрессивным внешним микромиром организм новорожденного оказывается полностью зависимым от состояния микробных экосистем матери, причем, не только урогенитального тракта, но также кишечника и кожи, особенно, в области молочной железы.

Следует также учитывать, что микробиологическая ситуация в организме матери является одним из определяющих

ТАРДИФЕРОН — золотой стандарт ВОЗ в лечении железодефицитной анемии

факторов, оказывающих большое влияние на течение и исход беременности, внутриутробное развитие плода, предупреждение или развитие перинатальной патологии [16].

При постоянно возрастающей агрессивности экзогенного микробного мира физиологическая микрофлора здоровой родильницы в сочетании с грудным молоком, способствующим селективной пролиферации в пищеварительном тракте ребенка бифидобактерий и лактобацилл, является одним из наиболее важных факторов, способствующих первичному становлению у новорожденных физиологической микробной экосистемы.

На современном этапе наших знаний достаточно обоснованными являются выводы о том, что первично сформированные в раннем возрасте во всех открытых биологических системах физиологические микробные ценозы играют существенную роль в становлении микробиоценоза здоровья ребенка и его поддержании в дальнейшей жизни, в предупреждении многих заболеваний детского возраста и более поздних периодов жизни человека. В то же время, патологически измененные биоценозы являются эндогенным резервуаром опасной микрофлоры, источником постоянного токсико-инфекционного воздействия на организм ребенка, причинным фактором развития разнообразных инфекционных и соматических заболеваний, их поддержания и хронизации.

Несмотря на огромное количество факторов, воздействующих на микробиоценозную систему человека, при условии ее физиологического первичного формирования она является достаточно стабильной. Этому способствует то обстоятельство, что процесс становления первичного биоценоза представляет собой сложный процесс биоконструирования в каждом биотопе приэпителиальных биопленок, которые являются базовым источником микрофлоры человека.

В результате многолетних исследований в области микробной экологии человека, мы пришли к выводу, что большинство микробиоценозных нарушений имеют первичную природу, и их основным этиологическим фактором являются перинатальные инфекции, патологии беременных и родильниц, искусственное вскармливание детей, нарушения условий содержания новорожденных, нерациональное применение медикаментозной терапии и др. Широкое распространение этих факторов сформировало прочный порочный круг (беременные–новорожденные–взрослая популяция), который является основной причиной того, что в последние годы распространение дисбиозов среди населения приобрело эпидемический характер [16].

Следует отметить, что при условии формирования в раннем детском возрасте полноценной физиологической микробиоценозной системы, ее, впоследствии, значительно сложнее разрушить, чем в период первичного становления биоценозов, когда они отличаются особо высокой уязвимостью.

Поскольку расширение представлений о механизмах становления физиологических или патологических микробиоценозов в период новорожденности играет значительную роль в определении адекватных подходов к предупреждению или коррекции неонатальных микробиоценозных нарушений, имеющих чрезвычайно важное значение в формировании здоровья не только детской популяции, но и взрослого населения, мы решили особо остановиться на анализе данного механизма.

Общепризнано, что процесс формирования микробиоценозной системы начинается с момента прохождения плодом родовых путей матери, и ключевую роль в становлении физиологических биоценозов в открытых биологических системах организма играет эндомикробиоценозный статус

родильницы, в первую очередь, ее влагалищной экосистемы. В настоящее время известно достаточно много исследований, посвященных изучению динамики смены популяций различных микроорганизмов в процессе становления постоянных микробиоценозов в норме и при патологии и факторов, влияющих на этот процесс. Вместе с тем незаслуженно мало внимания уделяется изучению механизма образования приэпителиальных защитных биопленок, являющихся центральным органом микробиоценоза системы человека.

Сложный процесс биоконструирования этого органа включается в действие с момента рождения ребенка и основан на кооперативной деятельности организма новорожденного, защитных и бифидогенных факторов грудного молока матери и ее физиологической микрофлоры, транслицированной в организм ребенка во время родов.

Очевидно, что неонатальный период является наиболее критическим этапом в жизни ребенка. Сам процесс рождения оказывает на организм глубокие стрессовые воздействия в связи со значительными психологическими и метаболическими перестройками, связанными с переходом в новую среду обитания и требующими больших напряжений адаптивных механизмов новорожденного. Однако не менее серьезным испытанием для рождающегося ребенка является экологический стресс, обусловленный переходом из стерильной внутриутробной изоляции в более агрессивный мир, густо заселенный микроорганизмами.

В такой ситуации иммунологически незрелый организм, беззащитный перед многочисленной армией микробов, стремящихся колонизировать все доступные им органы и системы, оказывается полностью зависимым от микробиоценоза здоровья матери, условий родоразрешения и содержания новорожденного, времени первого прикладывания его к груди, качества грудного молока родильницы.

Следует учитывать, что начальным этапом формирования здоровья ребенка в целом и его микробиоценозного статуса, в частности, является не период его рождения, а момент образования зиготы. Поэтому еще до зачатия необходимо предупредить возможные отрицательные воздействия на развитие плода патологий матери, особенно, инфекционных заболеваний мочеполовой системы и экстрагенитальных инфекций, хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и дисбиозов различных микробиоценозов локусов, в первую очередь, влагалища и кишечника. Наличие этих болезней у беременных женщин представляет значительный риск серьезных осложнений не только для матери, но и для будущего ребенка.

Известно, что во время беременности часто обостряются хронические заболевания, особенно, органов пищеварения и мочеполовой сферы. При этом может происходить восходящая транслокация из урогенитального тракта условно-патогенной флоры и микробных токсинов в плаценту, что способно нарушить все ее ключевые функции и привести к значительным повреждениям как плаценты, так и тканей плода. В свою очередь, болезни пищеварительного тракта часто сопровождаются повышением проницаемости кишечного барьера, что также вызывает опасность развития внутриутробных инфекций, иммунологических и гормональных нарушений, препятствующих нормальному развитию плода.

Таким образом, профилактику микробиоценозных нарушений у новорожденных необходимо начинать еще до беременности. Используемый при этом комплекс оздоровительных мероприятий должен включать обязательное лечение или профилактику инфекций мочеполовой и пищеварительной систем, а также коррекцию дисбиотических нарушений во всех биотопах организма женщины. Проведение та-

ЙОДОМАРИН – эффективное средство для профилактики йоддефицитных заболеваний

ких мероприятий позволит избежать многих осложнений беременности и родов, внутриутробных и неонатальных инфекционно-воспалительных осложнений и повысить адаптационный потенциал новорожденных.

Помимо дозачаточной профилактики антенатальных патологий, большого внимания требует весь период беременности, сопровождающийся значительными перестройками в организме женщины и повышенными нагрузками практически на все органы и системы. На данном этапе жизни существует очень высокий риск развития в различных органах инфекционно-воспалительных заболеваний, лечение которых связано с большими трудностями из-за опасности повреждения плода. Вместе с тем любые микробиологические нарушения в период беременности должны в кратчайшие сроки выявляться и устраняться, чтобы избежать отрицательного воздействия на развитие плода и организм новорожденного.

Процесс рождения ребенка и следующий за этим сложный период становления в его открытых органах постоянных микробиоценозов является завершающим и наиболее ответственным этапом формирования микробиологического статуса ребенка, поскольку от исхода этого промежутка времени зависит в значительной степени не только эффективность неонатальной адаптации ребенка, но и его микробиологическое благополучие в дальнейшей жизни.

В данный период времени решающую роль продолжает выполнять симбиоз новорожденного с матерью. Но если в предыдущие этапы (до рождения ребенка) роль защитной функции организма матери была направлена на предупреждение контакта плода со своей аутофлорой и поддержание стерильных условий его развития, то, начиная с процесса рождения ребенка и вхождения его в мир микробов, ситуация резко меняется. Материнская микрофлора активно включается в систему защиты ребенка от внешней микробной агрессии за счет колонизации его открытых биологических систем и создания мощного противомикробного барьера путем формирования на слизистых поверхностях нестерильных органов многофункциональных биопленок.

Таким образом, согласованное симбиотическое функционирование в антенатальном периоде триады: организм матери—плацента—плод в неонатальном периоде трансформируется в гармоничную деятельность новой 3-компонентной системы: новорожденный—мать—ее микрофлора. То есть, после рождения ребенка защитная роль плаценты переходит к физиологической микрофлоре матери, в приживлении которой в организме новорожденного ключевую роль играет ранний контакт с телом матери и естественное вскармливание.

Грудное молоко здоровой родильницы является ключевым фактором, способствующим селективной пролиферации в пищеварительном тракте ребенка наиболее физиологичной для его организма микрофлоры и ее эффективному приживлению на слизистых поверхностях нестерильных полых органов. При отсутствии грудного вскармливания даже у детей, рождающихся естественным путем от практически здоровых женщин и получающих при прохождении родового канала в достаточном количестве физиологическую микрофлору, формирование нормального микробиоценоза является проблематичным. Это обусловлено незрелостью как иммунной системы младенца, так и его пищеварительного тракта. Поэтому практически любые микроорганизмы, то ли попавшие из внешней среды, то ли полученные от матери в родах, имеют равные условия для контаминации открытых биологических систем его организма.

Сложность эффективной имплантации материнских физиологических штаммов без поддержки грудного молока в

большой степени обусловлено низкой активностью собственной системы противомикробной защиты ребенка. На фоне постоянного «заглатывания» новорожденным из окружающей среды огромного количества микроорганизмов, значительно превышающих в численном отношении микрофлору, первоначально полученную от матери, в секретах детей раннего неонатального возраста практически отсутствуют наиболее важные неспецифические (лизоцим, комплемент, пропердин, интерферон и др.) и специфические (секреторный иммуноглобулин А) факторы местной иммунной защиты. Кроме того, функциональные особенности органов пищеварения, адаптированных к грудному вскармливанию (низкое содержание в желудке соляной кислоты и протеолитических ферментов, уменьшенная секреция желчи печенью и др.), а также повышенная концентрация кислорода в толстой кишке способствуют не только беспрепятственной колонизации всего пищеварительного тракта самыми разнообразными микроорганизмами, но и созданию условий для селективной пролиферации в толстой кишке нетипичных для доминирования в данном биотопе облигатных или факультативных аэробов (эшерихии и другие энтеробактерии, стафилококки, энтерококки, грибы, гнилостные микроорганизмы и др.) и препятствию развития облигатных анаэробов, прежде всего, бифидобактерий.

Исключительная роль грудного молока в формировании физиологической микробной экосистемы пищеварительного тракта младенца заключается в том, что данный продукт является не только идеальным субстратом, способным обеспечить организм всеми необходимыми ингредиентами, но также чрезвычайно важным иммунозаместительным средством и селективным стимулятором индигенной сахаролитической анаэробной флоры.

Однако даже при благополучных условиях родоразрешения и протекания периода ранней неонатальной адаптации у практически здоровых новорожденных, находящихся на естественном вскармливании, становление постоянных нормобиоценозов представляет собой постепенный процесс, длительность которого зависит от многих причин. Этот процесс резко усложняется при наличии факторов микробиологического риска (неблагоприятное течение беременности и родов; мочеполовые и экстрагенитальные заболевания, особенно инфекционные; дисбиозы различной локализации; нарушения лактации; маститы; санитарное неблагополучие содержания ребенка и др.).

В неонатальном возрасте, характеризующемся максимальным напряжением всех адаптивных реакций организма, чрезвычайно большое значение имеет спектр контактирующей с ним микрофлоры и степень ее агрессивных свойств. В этой связи наиболее опасным является период пребывания новорожденного в роддоме, особенно, отдельно от матери, что значительно увеличивает риск инфицирования легко уязвимого организма ребенка госпитальными штаммами потенциальных патогенов. Традиционное использование при неонатальных инфекциях антибактериальных препаратов еще больше усложняет процесс формирования нормальной микробиологической системы, поскольку повышает селективные преимущества условно-патогенной флоры за счет пролиферации антибиотикорезистентных бактериальных клонов. Кроме того, возникает опасность развития кандидозов, псевдомембранозного энтероколита и других осложнений.

К сожалению, клиницистами, широко практикующими применение антибиотиков у новорожденных, не учитывается вся ответственность этой процедуры и чрезвычайно высокая уязвимость эндомикробиологии детей раннего неона-

ТАРДИФЕРОН — золотой стандарт ВОЗ в лечении железодефицитной анемии

тального возраста. При частых обсуждениях вопросов об отрицательном влиянии большинства антибиотиков на микробную экосистему новорожденного, основное внимание концентрируется на возможности развития дисбиозов, вторичных инфекций, гиповитаминозов и иммунодефицитов. Однако, по нашему мнению, основная опасность применения антибиотиков в раннем неонатальном возрасте связана с серьезными нарушениями процесса формирования приэпителиальных защитных биопленок, являющихся одним из жизненно важных многофункциональных органов человека.

У здоровых людей биопленки, покрывающие плотным защитным слоем поверхностные структуры всех открытых полых органов и представляющие собой слой слизи с имплантированными в нее колониями индигенной микрофлоры, ее метаболитами, молекулами секреторного иммуноглобулина А и другими защитными компонентами, синтезируемыми макроорганизмом и его микрофлорой, являются наиболее мощным фактором противoinфекционной защиты. Кроме того, приэпителиальные биопленки выполняют чрезвычайно широкий спектр других важных функций, способствующих эффективному «созреванию» организма новорожденного, в первую очередь, его пищеварительной и иммунной систем, нормализации обменных процессов, благополучному преодолению транзиторных состояний и др.

Роль сформировавшихся в раннем возрасте приэпителиальных биопленок не утрачивает своей значимости на протяжении всей дальнейшей жизни человека, способствуя поддержанию гомеостаза организма в целом и его микрoэкологического статуса, в частности. В процессе онтогенеза эти уникальные по составу и многофункциональности биологические структуры трансформируются в дополнительные специфические органы, способствующие гармоничным взаимоотношениям человека с внешней средой. Вместе с тем защитные биопленки отличаются большой уязвимостью, особенно на этапе их первоначального формирования. Поэтому, как уже подчеркивалось выше, в период новорожденности следует особо осторожно относиться к эндомикрoэкологии детей.

Поскольку в первые сутки после рождения ребенка в его открытых полых органах, в том числе в толстой кишке, содержится много кислорода, на фоне несформировавшихся механизмов иммунной защиты создаются условия для приобретения селективных преимуществ аэробной потенциально-патогенной микрофлорой, которая по сравнению с грамположительной анаэробно-сахаролитической флорой является более совершенной, эволюционно молодой генерацией прокариот. Эти микроорганизмы способны интенсивно колонизировать биотопы ребенка за счет чрезвычайно развитых адаптивных механизмов, возможности эффективно приобретать новые гены, быстро увеличивать свои популяции и расширять зоны колонизации. Этот период, продолжающийся 7–10 первых дней жизни ребенка или более и обозначаемый фазой транзиторного дисбиоза, является одним из наиболее критических моментов в формировании эндомикрoэкологического статуса. Данный этап характеризуется наибольшим напряжением защитных реакций организма новорожденного, которые усиливаются за счет молока матери.

С другой стороны, развитие аэробов в толстой кишке приводит к снижению в ней окислительно-восстановительного потенциала и созданию более благоприятных условий для размножения анаэробных бактерий. Кроме того, к концу первой недели жизни заметно повышается кислотность желудочного сока, в результате местной антигенной стимуляции кишечной стенки увеличивается синтез собственных иммунных факторов, за счет бифидогенных факторов груд-

ного молока активизируется рост индигенной сахаролитической анаэробной флоры (бифидобактерий и лактобацилл), закисляющей среду кишки и постепенно вытесняющей потенциально опасные микроорганизмы. Приобретая селективные преимущества, сахаролитические анаэробы быстро увеличивают популяции своих клеток и начинают более интенсивно колонизировать поверхность эпителия, прикрепляясь к рецепторам, комплементарным своим адгезинам.

Процесс адгезии физиологической микрофлоры является наиболее ответственной стадией в формировании приэпителиальной биопленки и, соответственно, нормального биоценоза. До настоящего времени не придавалось должного внимания тому факту, что механизм первичного становления нормального микробиоценоза неразрывно связан с образованием приэпителиальных биопленок, являющихся основным резервуаром аутофлоры человека, тесно с ним взаимодействующей. В этом процессе чрезвычайно важное значение имеют микроорганизмы, которые первыми попали в открытые биологические системы ребенка, и их способность адгезировать к эпителию, который, как известно, содержит многочисленные рецепторы для прикрепления микробных клеток, в первую очередь, физиологических для каждого конкретного индивидуума [16].

Преимущества при этом имеют штаммы нормальной вагинальной и кишечной микрофлоры матери, в первую очередь, бифидобактерий и лактобацилл. Поскольку в первые часы и дни жизни новорожденного его организм интенсивно колонизируется микрофлорой окружающей среды, в которой преобладают условно-патогенные аэробы, материнские анаэробные штаммы могут сохраниться только прикрепившись к рецепторам на эпителии, получая при этом селективную поддержку в виде бифидогенных и иммунных факторов грудного молока [13]. Это позволяет находящимся на данном этапе в меньшинстве сахаролитическим анаэробам сохранить свои популяции и постепенно их увеличивать, наращивая свою конкурентную активность по отношению к аэробной флоре и способствуя ее элиминации из биотопы.

Длительность процесса формирования приэпителиальных биопленок не известна. Очевидно, данный процесс является достаточно медленным и зависит от многих факторов, в первую очередь, здоровья матери, качества грудного молока, экологии внешней среды и др.

Известно, что у практически здоровых детей преобладание в толстой кишке физиологической микрофлоры, прежде всего бифидобактерий, начинает отмечаться к концу постнатального периода (7 первых суток жизни). Но все же достаточно высокие концентрации сопутствующих микроорганизмов в современных условиях зачастую регистрируются в течение нескольких месяцев и даже 2–3-х лет жизни ребенка [1, 3, 9, 11].

Ведущую роль в процессе неонатального формирования приэпителиальных биопленок, бесспорно, играет микрофлора, полученная от матери. Физиологичность данной группы бактерий для организма ребенка, иммунное и бифидогенное качество грудного молока, условия содержания новорожденного и другие факторы в каждом отдельном случае определяют норму или патологию в биоконструировании специфической защитной структуры в открытых органах ребенка и его микрoэкологическое здоровье.

Согласно нашим представлениям, на первом этапе колонизации эпителия и формирования биопленки ведущая роль принадлежит лактобациллам. Как известно, данные микроорганизмы доминируют в урогенитальном тракте здоровых женщин и, соответственно, преобладают в микробных популяциях, изначально обсеменяющих биотопы рождающегося

ЙОДОМАРИН – эффективное средство для профилактики йоддефицитных заболеваний

ребенка. Кроме того, лактобациллы являются более толерантными к кислороду, чем бифидобактерии, и отличаются более высокой антагонистической активностью. Это позволяет лактобациллярным популяциям, особенно, при раннем прикладывании ребенка к груди матери и получении за счет этого дополнительного ростового стимула, быстро заселять поверхность эпителия, активно конкурируя с посторонними микроорганизмами.

В процессе активизации лактобацилл из толстой кишки практически исчезает кислород, повышается кислотность толстокишечного содержимого, накапливаются антимикробные метаболиты, начинается заселение периферических лимфоидных органов лимфоцитами и выработка собственных иммунных белков. На данной стадии, по нашему мнению, начинается формирование симбиоза организма новорожденного с его микрофлорой.

Многофакторность отношений макроорганизма-хозяина с колонизирующей его эпителий микрофлорой не вызывает сомнений, однако метаболические, энергетические и регуляторные взаимоотношения недооценить невозможно. Продуцируемые адгезированными на эпителии лактобациллами в результате сбраживания олигосахаров грудного молока лактат и в небольших количествах ацетат являются легко доступными и ценными пищевыми ингредиентами, интенсивно используемыми колоноцитами в рамках цикла Кребса и глюконеогенеза в качестве удобного энергетического и структурного материала. Абсорбируя синтезируемые микрофлорой метаболиты, клетки эпителия становятся менее зависимыми от снабжения питательными субстратами из кровеносной системы и получают возможность перейти на более эффективный путь метаболизма, минуя этап гликолиза.

Эпителий, в свою очередь, получая от микрофлоры полезные метаболиты, стремится сохранить своих симбионтов и активизирует их деятельность за счет повышения продукции бокаловидными клетками муцина, являющегося рост-стимулирующим и защитным субстратом для сахаролитических анаэробов.

По всей вероятности, после запуска лактобациллами каскада трофических взаимоотношений с эпителием уже имеются все условия для более активного размножения других популяций физиологических сахаролитиков, в первую очередь, из родов *Bifidobacterium* и *Propionibacterium*. На данном этапе в приэпителиальной зоне уже созданы анаэробные условия и имеются достаточные количества питательных субстратов, чтобы обеспечить в них потребности данных микроорганизмов.

Активизация в приэпителиальной области новых групп микроорганизмов должна сопровождаться перегруппировкой популяций различных видов и конструированием наиболее эффективной (для симбиотического взаимодействия и получения максимальной взаимной пользы) инфраструктуры физиологической микрофлоры. При этом наиболее анаэробные бактерии (*Bifidobacterium* и *Propionibacterium*), очевидно, составляют основу данной инфраструктуры и располагаются в зоне, непосредственно примыкающей к эпителию. Следует отметить, что близкий контакт с бифидо- и пропионовокислыми бактериями является благоприятным и для колоноцитов, поскольку ацетат и пропионат активнее абсорбируются и используются эпителиальными клетками, чем лактат. После подготовки почвы для более строгих анаэробов лактобациллярная популяция формирует второй слой, прикрывающий облигатные анаэробы. Матрикс конструируемой биологической структуры образует муцин, синтезируемый клетками эпителия, и бактериальные экзополисахариды. Внутри этого матрикса, помимо колоний симби-

онтной микрофлоры, содержатся молекулы иммуноглобулинов, разнообразные микробные метаболиты и др.

Следует отметить, что в составе микробиоценоза практически здоровых детей всегда содержится и некоторое количество условно-патогенных микроорганизмов [16]. Уровень их популяций в норме не превышает 5%. Включение небольшой концентрации потенциальных патогенов в состав биопленки является неизбежным в связи с их высоким содержанием в окружающей ребенка среде. Однако преобладающее доминирование физиологической флоры не позволяет потенциальным патогенам проявлять агрессивные свойства и увеличивать свои популяции. Поэтому они участвуют вместе с другими компонентами биоценоза в осуществлении многих полезных для макроорганизма функций, а за счет небольшого антигенного раздражения кишечной стенки способствуют стимуляции иммунитета.

Таким образом, формирование приэпителиальных биопленок во всех открытых органах – это сложный многоэтапный процесс, основанный на конструировании специфической симбиотической системы, являющейся продуктом кооперативной деятельности макроорганизма-хозяина и его дружественной микрофлоры. Оба компонента данной системы тесно взаимодействуют на нескольких уровнях, обеспечивая гомеостатическое состояние этой биологической структуры, в равной степени полезной для жизнедеятельности как человека, так и его микрофлоры.

Исходя из изложенных представлений о формировании и функционировании приэпителиальных биопленок, правомерно сделать вывод о том, что при условии нормального первичного становления микробиоценоза у детей патогенной микрофлоре чрезвычайно трудно преодолеть такой мощный защитный барьер и отвоевать себе экологическую нишу в приэпителиальной зоне, содержащей высокую концентрацию активных клеток конкурентной микрофлоры, “опекаемой” хозяином. То есть, при первично сформировавшихся в различных биотопах ребенка физиологических микробиоценозах развитие у него серьезных дисбиотических расстройств или заболеваний микробного геноза возможно только при мощных отрицательных воздействиях на микроэкологическую систему, в частности, при неадекватном применении медикаментозных средств, нарушении питания, длительном нахождении в неблагоприятных экологических условиях и др. [23].

Отсюда вытекает заключение об исключительной важности мероприятий, способствующих первичному формированию у новорожденных полноценной физиологической микробной экосистемы. В современных условиях это чрезвычайно трудно осуществить без применения специальных профилактических методов.

Следует учитывать, что большинство родильниц, даже при нормальном протекании беременности и родов, имеют большие или меньшие отклонения в микроэкологическом статусе, что неизбежно отразится на формировании биоценоза у ребенка.

Поэтому широкое распространение в последние годы среди населения дисбиозов, на наш взгляд, в наибольшей степени связано с первичными микроэкологическими дефектами, имеющими место при изначальном формировании микробных экосистем у новорожденных. Дефицит поступления в организм ребенка физиологической микрофлоры, что может быть обусловлено патологиями матери, искусственным вскармливанием, неблагоприятной экологической ситуацией в роддомах и многими другими причинами, приводит к гиперколонизации слизистых оболочек потенциальными патогенами и имплантации их в состав формирующихся

ТАРДИФЕРОН — золотой стандарт ВОЗ в лечении железодефицитной анемии

ся биопленок. Образующиеся при этом «дефектные» биопленки не могут выполнять физиологические функции, поскольку таят в себе высокий агрессивный потенциал по отношению к организму-хозяину. В то время как физиологическая микрофлора формирует с макроорганизмом гармоничные взаимовыгодные отношения, основанные на обмене полезными метаболитами, энергетическими субстратами и регуляторными молекулами, взаимной защите от неблагоприятных ситуаций, условно-патогенные компоненты биоценоза постоянно конкурируют с хозяином за питательные ингредиенты и стремятся расширить зону своего обитания путем транслокации во внутреннюю среду организма.

Избыточная антигенная стимуляция лимфоидных органов потенциальными патогенами приводит к повышению сенсибилизации иммунной системы и развитию аллергических состояний, а активная конкуренция с хозяином за пищу и стремление к гиперколонизации организма приводит к формированию состояния взаимной агрессии. Макроорганизм пытается отторгнуть адгезированную на эпителии агрессивную микрофлору, в частности, путем более интенсивного обновления поверхностных слоев слизистой оболочки. Однако это вызывает дополнительное повреждение эпителия и облегчение колонизации его потенциальными патогенами.

Из-за несовершенства собственных защитных механизмов организм ребенка не способен самостоятельно корректировать развивающиеся микробиологические нарушения, зачастую еще больше углубляемые неадекватной медикаментозной терапией. Первичные нарушения в становлении микробиологического статуса детей являются основной причиной отмечающегося с каждым годом увеличения детской и взрослой популяций населения с дисбиозами, болезнями микробного геноза, иммунодефицитами, хроническими патологиями пищеварительной системы и другими заболеваниями. Сформировавшийся порочный круг ухудшения микробиологического здоровья населения целесообразней всего разорвать в акушерско-неонатологическом звене путем повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий по предупреждению патологических изменений в эндомикробиологии беременных, родильниц и новорожденных детей.

Нами разработан метод профилактики первичных нарушений микробиологии у новорожденных с использованием мультипробиотиков серии Симбитер [9, 11, 14, 15]. Препараты представляют собой живую биомассу клеток многовидовой ассоциации наиболее физиологичных для организма ребенка бактерий, основу которых составляют бифидобактерии, лактобациллы, лактококки и пропионовокислые бактерии. Основными продуктами метаболизма микроорганизмов Симбитера являются L-изомер молочной кислоты, уксусная и пропионовая кислоты, полисахариды, бактериоцины, широкий спектр витаминов и ферментов. Пробиотик обладает высокой антагонистической активностью по отношению ко многим патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, в том числе наиболее распространенным возбудителям современных инфекций, способствует обезвреживанию и выведению из организма токсинов, вирусов, ксенобактериоцинов, инактивирует вредные ферменты, участвует в пищеварительной функции, улучшает обменные процессы в организме, стимулирует иммунную систему.

Следует отметить, что вопросы профилактического применения пробиотиков у новорожденных до настоящего времени остаются спорными [17]. По мнению отдельных неонатологов, назначение пробиотических препаратов практически здоровым новорожденным является нецелесообразным,

поскольку может препятствовать приживлению физиологических штаммов матери. Такое мнение, скорее всего, обусловлено имеющими в последние годы место предложениями, касающимися применения в неонатологии бакпрепаратов, содержащих условно-патогенные микроорганизмы. Действительно, введение такой микрофлоры в организм новорожденного при незрелой пищеварительной системе и не сформировавшемся иммунитете является чрезвычайно опасным и может привести к нарушению процесса становления микробиологической системы ребенка и другим осложнениям вплоть до транслокации живых клеток и их метаболитов во внутреннюю среду организма. Однако в Симбитере содержатся только физиологически полезные микроорганизмы, которые не способны оказывать отрицательное воздействие на организм ребенка. Причем, эти микроорганизмы способны размножаться только в биотопах человека, но не могут сохранять жизнеспособность своих популяций в крови или тканях из-за отсутствия соответствующих ферментных систем.

Вместе с тем, необходимо учитывать огромное количество факторов, с которыми сталкивается ребенок после рождения и которые препятствуют нормальному формированию его микробиологического статуса. Здесь особо следует отметить микробиологический фон внешней среды. Известно, что в зависимости от экзотомобиологической ситуации человек с каждым вдохом приобретает из внешней среды от 1,5 до 14 тысяч живых микробных клеток [4, 19]. Новорожденный инфицируется экзогенными микроорганизмами значительно интенсивнее, поскольку во время крика «заглатывает» из воздуха намного больше микрофлоры. Если у взрослого человека большая часть экзогенной микрофлоры погибает, благодаря активности механизмов специфической и неспецифической защиты, то новорожденный менее защищен от микробиологической атаки, и значительная часть попадающих в его организм микробных клеток имеют шанс выжить. Несложно подсчитать то колоссальное количество клеток микробов, которое ежедневно попадает из внешней среды в организм ребенка. Поэтому единственная защита организма новорожденного – это контакт с телом здоровой матери и естественное вскармливание. В современных условиях данная защита в большинстве случаев не является достаточно эффективной. Об этом свидетельствует, в частности, тот факт, что если ранее фаза транзитного дисбиоза у здоровых новорожденных длилась 6–8 суток, то в настоящее время этот процесс продолжается не менее месяца, а иногда достигает 2–3 лет [15]. Причем, зачастую транзитная условно-патогенная флора не покидает биотопы ребенка, а внедряется в состав приэпителиальных биопленок, образуя хронические очаги дисбиозной микрофлоры, нарушающие функциональную активность микробиоценоза, в частности его защитные свойства, и способствующие развитию и хронизации патологических процессов в других органах и системах.

Поэтому профилактический прием Симбитера беременной женщиной, родильницей и новорожденным играет исключительную роль в защите организма младенца от массивной атаки экзогенных микроорганизмов [7]. В отличие от них, микроорганизмы Симбитера не обладают агрессивными свойствами, не конкурируют с индигенной физиологической микрофлорой, поступающей от матери, а постоянно проходя по пищеварительному каналу и угнетая при этом потенциально-патогенную флору, создают условия для активной колонизации биотопов нормальной микрофлорой и оптимизации процесса формирования приэпителиальной защитной биопленки и становления постоянных физиологи-

ЙОДОМАРИН – эффективное средство для профилактики йоддефицитных заболеваний

ческих биоценозов с характерным для них набором биологически ценных свойств [10]. Кроме того, бактерии пробиотика осуществляют антигенную стимуляцию иммунной системы, оптимизируя процесс ее созревания. Значительный вклад в иммуногенную функцию симбиотических бактерий вносят продуцируемые ими экзополисахариды. Обладая огромной сорбционной поверхностью, биомасса пробиотических клеток выводит из пищеварительного тракта ребенка токсины и вирусные частицы.

Таким образом, профилактическое назначение Симбиотера новорожденным является патогенетически обоснованным подходом к формированию и поддержанию их гомеостаза в целом, а, в частности, микроэкологического статуса.

Уже на протяжении 6 лет мультипробиотик Симбиотер успешно используется для профилактики микроэкологических нарушений и оптимизации формирования физиологических микробиоценозов у практически здоровых новорожденных, а также в интенсивной терапии новорожденных из группы риска на фоне использования антибактериальных препаратов, в том числе широкого спектра действия [9, 11, 12, 14, 15, 18].

Полученные данные подтверждают целесообразность использования антибиотикорезистентных пробиотиков на основе живых клеток физиологической микрофлоры в лечении и профилактике микроэкологических нарушений у новорожденных. Это способствует, как показали наши исследования, оздоровлению кишечной микрофлоры, предупреждению бактерионосительства и рецидивов болезни.

Сочетанное применение мультипробиотиков для проведения микроэкологической подготовки беременных из группы риска к родам и оптимизации процесса колонизации биотопов новорожденного физиологической микрофлорой является эффективным методом формирования и поддержания микроэкологического статуса детей и снижения частоты их заболеваемости [5, 7, 9, 11, 12, 14, 15, 18].

Чрезвычайно важное значение имеет и тот факт, что массовое использование в отделениях интенсивной терапии антибиотикорезистентных пробиотиков, содержащих активные штаммы физиологической микрофлоры, способствует значительному микроэкологическому оздоровлению стационаров за счет снижения количества, вирулентного потенциала и активности циркуляции нозокомиальных штаммов, а также снижению частоты антибиотикоассоциированных инфекционных осложнений.

Пробіотична оптимізація первинного формування нормальних біоценозів в неонатальному віці – запорука запобігання дисбіозам

Д.С. Янковський, Г.С. Димент

Показано основні механізми формування мікроекологічних порушень, пробіотичної оптимізації первинного формування нормальних біоценозів у неонатальному віці. Підтверджено доцільність використання антибиотикорезистентних пробіотиків на основі живих клітин фізіологічної мікрофлори в лікуванні й профілактиці мікроекологічних порушень у новонароджених (Симбіотер).

Ключові слова: дисбіоз, біоценоз, новонароджені, Симбіотер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бережной В.В., Крамарев С.А., Мартынюк В.Е., Шунько Е.Е., Янковский Д.С., Дымент Г.С. Микроэкологические нарушения у детей и

2. Бережной В.В., Крамарев С.А., Шунько Е.Е., Янковский Д.С., Дымент Г.С. Микрофлора человека и роль современных пробиотиков в ее регуляции. *Здоровье женщины* 2004; 1 (17): 134–139.

3. Бережной В.В., Янковский Д.С., Крамарев С.А., Шунько Е.Е., Дымент Г.С. Нарушения микробной экологии человека: причины и следствия, способы восстановления физиологической нормы. *Здоровье женщины* 2004; 2 (18): 170–178.

4. Бережной В.В., Янковский Д.С., Крамарев С.А., Шунько Е.Е., Дымент Г.С. О целесообразности использования условно-патогенных микроорганизмов в составе пробиотиков. *Здоровье женщины* 2004; 3 (19): 191–202.

5. Венцовский Б.М., Товстановская В.А., Янковский Д.С., Дымент Г.С. Микроэкологические аспекты репродуктивного здоровья женщины и современные подходы к его поддержанию. *Здоровье женщины* 2002; 3 (11): 86–91.

6. Янковский Д.С., Дымент Г.С. Пробиотики XXI столетия. Достижения, проблемы, дискуссии. 36. праць науково-практ. конф.: Роль пробіотиків в охороні здоров'я матері та дитини. К; 2006: 7–18.

7. Кравченко О.В., Гуцуляк Р.В., Янковський Д.С. Застосування пробіотика «Симбіотер» в комплексному лікуванні бактеріальних вагінозів. *Педіатрія, акушерство та гінекологія* 2002; 5: 100–102.

8. Крамарев С.А., Янковский Д.С., Дымент Г.С. Эффективность мультипробиотика «Симбиотер» и кислоломочного продукта «Симбивит» при кишечных инфекциях у детей. *Здоровье женщины* 2003; 3 (15): 129–132.

9. Лукьянова Е.М., Янковский Д.С., Дымент Г.С., Антипкин Ю.Г., Бережной В.В., Шунько Е.Е., Крамарев С.А. Некоторые замечания относительно тактики использования пробиотиков в неонатологии и педиатрии. *Современная педиатрия* 2005; 3 (8): 230–240.

10. Лукьянова Е.М., Янковский Д.С., Антипкин Ю.Г., Дымент Г.С. К вопросу о поликомпонентности пробиотиков. *Здоровье женщины* 2005; 3 (23): 186–194.

11. Марушко Т.Л., Янковський Д.С., Отт В.Д., Тутченко Л.І., Димент Г.С., Лисяна Т.О. Системні порушення микробиоценозу, їх профілактика та комплексне застосування пробіотика «Симбіотер» у вагітних, годуючих матерів та дітей. *Перинатологія та педіатрія* 2004; 4: 19–26.

12. Тутченко Л.І., Отт В.Д., Марушко Т.Л., Марушко Р.В., Янковський Д.С., Димент Г.С. Особливості формування системи микробиоценозу у новонароджених та немовлят та шляхи його оптимізації. *Журнал практичного лікаря* 2001; 5: 24–30.

13. Шунько Е.Е., Янковский Д.С., Дымент Г.С. Новый взгляд на формирование эндомикробиоценологического статуса у новорожденных детей. *Журнал практичного лікаря* 2003; 1: 54–61.

14. Шунько Е.Е., Янковский Д.С., Дымент Г.С., Краснова Ю.Ю. Проблемные вопросы микробиологии и антибактериальной терапии новорожденных с перинатальной патологией. *Здоровье женщины* 2004; 4 (20): 171–177.

15. Шунько Е.Е., Краснова Ю.Ю., Янковский Д.С., Дымент Г.С., Орлова Т.А., Старенькая С.Я., Король Е.Г. Использование мультипробиотика «Симбиотер» в лечении новорожденных с перинатальной патологией. *Современная педиатрия* 2005; 2 (7): 213–217.

16. Янковский Д.С. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов человека. *Здоровье женщины* 2003; 4 (16): 145–158.

17. Янковский Д.С., Бережной В.В., Шунько Е.Е., Крамарев С.А., Дымент Г.С. Застосування пробіотиків як біокоректорів мікроекологічних порушень. *Современная педиатрия* 2004; 1 (2): 111–118.

18. Янковский Д.С. Микробная экология человека. Современные возможности ее поддержания и восстановления. К: Эксперт ЛТД; 2005: 362.

19. Янковский Д.С., Дымент Г.С. Эра пробиотиков. Противоречия, проблемы, дискуссии. *Колега* 2005; 3–4.

20. Янковский Д.С., Дымент Г.С. Современные аспекты проблемы микробиологии и дисбиозов. *Здоровье женщины* 2005; 4 (24): 209–218.

21. Янковский Д.С., Дымент Г.С. Проблема резистентности микрофлоры к антибиотикам и роль современных пробиотиков в ее реализации. *Здоровье женщины* 2006; 2 (26): 209–218.

22. Янковский Д.С., Дымент Г.С. Пробиотики XXI столетия. Достижения, проблемы, дискуссии. В: Роль пробіотиків в охороні здоров'я матері та дитини. К; 2006: 7–18.

23. Янковський Д.С. Мікробіологічна характеристика системи «організм господаря–мкробиоценози різних екологічних ніш» як основа створення мультипробіотиків нових поколінь: Автореф. дис. ... д-ра біол. наук. Харків; 2006: 52.