

612
П-307

В.Г. Петровская, О.П. Марко

Микро-
флора
человека
в
норме
и
патологии

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

612
П-307

В. Г. ПЕТРОВСКАЯ, О. П. МАРКО

МИКРОФЛОРА ЧЕЛОВЕКА
В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

255238



Москва «Медицина» 1976

ИЗДАНИЕ ОДОБРЕНО И РЕКОМЕНДОВАНО К ПЕЧАТИ
НАУЧНО-ИЗДАТЕЛЬСКИМ СОВЕТОМ
ПРЕЗИДИУМА АМН СССР

Микрофлора человека в норме и патологии. В. Г. ПЕТРОВСКАЯ,
О. П. МАРКО. М., «Медицина», 1976, 232 стр., ил.

В книге обобщены и проанализированы современные данные о составе так называемой нормальной флоры человека и ее роли в физиологии макроорганизма. В последнем случае к анализу привлечены результаты исследований, проведенных на стерильных животных (гнотобионтах). Рассмотрены вопросы динамики заселения стерильного при рождении организма представителями нормальной флоры и взаимодействия последних на метаболическом (симбиоз, антагонизм) и генетическом уровнях. Дан анализ закономерности изменения микрофлоры в «экстремальных» условиях существования и при воздействии других неблагоприятных факторов (антибиотики, облучение). Приводятся результаты многолетних наблюдений авторов об изменении микрофлоры при неспецифических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, дается характеристика флоры каждого из его отделов. Специальная глава посвящена актуальному вопросу — роли представителей нормальной флоры в патологии человека, а также возможным факторам, определяющим потенциальную патогенность последних. В книге дается понятие дисбактериоза и излагаются принципы его лечения. В заключении формулируются задачи научных исследований по разбираемой проблеме в аспекте важного значения микрофлоры как в физиологии, так и патологии макроорганизма.

Книга рассчитана на микробиологов, иммунологов, клиницистов и эпидемиологов.

В книге 4 рис., 16 табл., библиография 289 названий.

For summary see page 229.

П $\frac{51002-257}{039\ 01-76}$ 264—1976

© Издательство «Медицина», Москва, 1976

ПРЕДИСЛОВИЕ

Проблемы экологии живых организмов в настоящее время приобрели весьма актуальное значение. Если рассматривать макроорганизм и его микрофлору как единую экологическую систему, следует признать, что наблюдаемое в последние годы нарастание удельного веса заболеваний, вызываемых так называемыми условно патогенными микроорганизмами, являющимися по существу представителями нормальной флоры, связано с нарушениями сложившегося в эволюции баланса между организмом и его микрофлорой, с одной стороны, и нарушениями равновесия внутри бактериальных ассоциаций — с другой. Эти нарушения обусловлены применением антибиотиков широкого спектра действия, иммунодепрессантов и влиянием на организм других факторов.

К проблеме нормальной микрофлоры, как известно, привлек внимание И. И. Мечников, концепция которого об одновременной полезности и вреде микрофлоры приобретает сейчас все большее признание. Вдохновленные идеями И. И. Мечникова, Ниссле (Германия) и Л. Г. Перетц (Советский Союз) стали пионерами в создании бактериальных препаратов для лечения заболеваний, в основном желудочно-кишечного тракта.

В 1955 г. Л. Г. Перетц опубликовал монографию, в которой представил данные о положительной роли микрофлоры в жизнедеятельности макроорганизма, тщательно собранные в литературе того времени, и собственные наблюдения. Однако со времени опубликования монографии Л. Г. Перетца прошло 20 лет — период, за который не только многое изменилось в представлениях о составе микрофлоры, но и возникла наука о микрофлоре — гнобиология.

Требуется анализа имеющаяся информация о «сдвигах» в составе микрофлоры человека в различных неблагоприятных ситуациях и следствиях этого процесса.

В связи с вышесказанным авторы попытались осветить современное состояние наших знаний по этой весьма сложной проблеме в различных ее аспектах.

Монография Rosebury (1962) в значительной мере восполнила пробел в наших знаниях о составе индиген-

ной флоры человека, а книга О. В. Чахавы (1972) стала прекрасным руководством по гнотобиологии; читатель нашел в ней сведения о роли микрофлоры в жизнедеятельности организма, полученные при работе со стерильными животными. Тем не менее до сих пор не систематизированы наблюдения, касающиеся дисбиотических сдвигов в составе микрофлоры в различных неблагоприятных ситуациях, а также не проанализированы и не получили трактовки патогенные функции представителей нормальной флоры.

Предлагаемая читателю монография В. Г. Петровской и О. П. Марко представляется нам удачной попыткой синтетического подхода к проблеме, освещающей роль микрофлоры организма в диалектическом единстве полезного и вредного.

Два аспекта проблемы отражают особенности компетенции обоих авторов. О. П. Марко — микробиологом ведущей проктологической клиники нашей страны накоплен материал о составе микрофлоры пищеварительного тракта и его изменении при неспецифических заболеваниях кишечника. В. Г. Петровская, автор монографий, посвященных проблеме вирулентности патогенных бактерий, в этой книге по существу трактует проблему так называемых условно патогенных бактерий и развивает концепцию о наличии у представителей индигенной микрофлоры признаков, обеспечивающих их приживание в организме, сходное с приживлением патогенных бактерий.

Особый интерес представляет глава о генетическом обмене у бактерий, осуществляемом в экспериментах *in vivo* и в естественных условиях в связи с обнаружением большого числа экстрахромосомных элементов в бактериальных популяциях. Эта проблема в связи с распространением факторов множественной лекарственной устойчивости и трансмиссивностью ряда детерминантов, определяющих синтез некоторых антигенов и токсинов, участвующих в патогенезе инфекций, приобретает большое значение.

Таким образом, рекомендуя настоящую монографию читателю, мы полагаем, что она должна вызвать интерес к рассматриваемым вопросам у клиницистов, микробиологов лечебных и научных учреждений, иммунологов и эпидемиологов.

Академик В. Д. Тимаков

«Флора должна оказывать влияние на самые разнообразные процессы, совершающиеся в организме, то благоприятствуя, то препятствуя наступлению болезни...»

«Обильная и разнообразная флора последнего (кишечника — П. В., М. О.) требует тщательной и подробной разработки, так как в ней следует предположить существование полезных, вредных и безразличных бактерий».

И. И. Мечников.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы значительно возрос интерес к изучению нормальной микрофлоры человека и животных. Возникла даже новая наука — гнотобиология, которая разработала методы получения стерильных животных, что дает возможность более полного изучения влияния микрофлоры «на самые разнообразные процессы, совершающиеся в организме».

Эти исследования с очевидностью показали справедливость положения И. И. Мечникова о том, что микрофлора человека и животных не является оптимальной и что она не только полезна, но может быть и вредной для организма.

В настоящее время накопилась большая литература о заболеваниях человека, вызываемых условно патогенными бактериями, являющимися представителями «нормальной» микрофлоры (не только факультативной, но даже облигатной ее части).

Со времени опубликования монографии Л. Г. Перетца (1955) резко изменились представления о составе нормальной флоры, особенно кишечника, в связи с усовершенствованием методов забора материала, выращивания и идентификации микробов.

Требует анализа имеющаяся информация о «сдвигах» в составе микрофлоры человека в различных неблагоприятных ситуациях и при патологических состояниях, условно объединяемых для краткости под названием «патология», и следствиях этого процесса.

Постановка такой задачи и определила название монографии «Микрофлора человека в норме и патологии»,

однако наибольший удельный вес занимают в ней данные, касающиеся микрофлоры кишечника, которая, как известно, наиболее многочисленна. Это обстоятельство предполагает и ее наибольшее значение в жизнедеятельности макроорганизма. Поэтому гнотобиология — наука о значении нормальной микрофлоры — оперирует почти исключительно сведениями, почерпнутыми из исследований, в которых используются представители кишечной микрофлоры. Понятие «дисбактериоз» возникло также при изучении изменений кишечной микрофлоры, и применяемые в настоящее время терапевтические бактериальные препараты направлены преимущественно на лечение кишечных заболеваний. Наконец, наличие генетического обмена между бактериями в естественных условиях наиболее полно продемонстрировано также в кишечнике. Тем не менее в соответствующих главах приводятся данные о составе и изменении микрофлоры других областей организма.

В главе I предлагаемой читателю монографии дана общая характеристика состава микрофлоры человека, имеющаяся весьма недостаточная информация о регуляции состава микрофлоры, а также сведения об участии индигенной флоры в осуществлении физиологических функций макроорганизма (пищеварении, синтезе витаминов, иммуногенезе).

Эта глава включает также раздел, посвященный плохо изученным вопросам микробного антагонизма (метаболический уровень их взаимодействия) и генетического обмена у микроорганизмов *in vivo* и в естественной среде. Последние сведения весьма полезны для понимания явлений, описываемых в главах III и IV монографии.

В главе II разбирается более подробно характеристика состава нормальной микрофлоры кишечника, которая является, как указано выше, наиболее многочисленной и, по-видимому, наиболее значимой в аспекте ее физиологического и патогенетического значения для организма.

Главы III и IV включают материалы, касающиеся закономерностей нарушения состава микрофлоры при действии различных неблагоприятных факторов (в «экстремальных» условиях, при облучении, действии антибиотиков, неспецифических заболеваниях).

В последнем случае приведены в основном данные по заболеваниям желудочно-кишечного тракта в связи с наличием наибольшей информации в литературе и собствен-

ных наблюдений одного из авторов (О. П. Марко). Эти обстоятельства и определили возможность разностороннего анализа описываемых явлений для выяснения общих закономерностей, характерных для нарушения экологического баланса между организмом и его микрофлорой.

Один из разделов последней главы посвящен разбору и анализу проблемы патогенетического значения представителей индигенной флоры, как факультативной, так и облигатной ее части, а также факторов, которые могут обусловить патогенные их свойства. В другом разделе дается трактовка понятия дисбактериоза и излагаются принципы его лечения.

В каждой главе авторы старались дать сводные таблицы, чаще собственные, для более наглядной иллюстрации основных тенденций при разборе противоречивых данных литературы, а также в конце каждого из разделов — резюме.

В заключении монографии имеется обобщенный анализ основных ее положений и даются рекомендации наиболее актуальных направлений исследований по разбираемой проблеме.

ГЛАВА I

НОРМАЛЬНАЯ МИКРОФЛОРА МАКРООРГАНИЗМА И ЕЕ РОЛЬ В ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ХОЗЯИНА

1. НОРМАЛЬНАЯ МИКРОФЛОРА ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Общие положения

Повышение удельного веса заболеваний, вызываемых так называемыми условно патогенными микроорганизмами, являющимися часто представителями «симбиотической» флоры человека и животных, повысило в значительной мере интерес к изучению состава нормальной микрофлоры различных полостей организма, ее значения для жизнедеятельности хозяина, а также изменения этой характеристики как показателя нарушений физиологического состояния макроорганизма.

Под нормальной микрофлорой следует подразумевать открытый биоценоз микроорганизмов, встречающихся у здоровых людей и животных. Эта микрофлора состоит как из характерной для данного вида животного, т. е. индигенной, так и из случайной, временной микрофлоры (О. В. Чахава, 1972). Близкое по смыслу, но отличное по терминологии определение дают Dubos с соавторами (1965), которые в индигенной флоре каждого вида животного различают 3 части — микроорганизмы, участвовавшие в эволюции вида (аутохтонная флора), затем микроорганизмы, широко распространенные в окружающей среде («нормальная» флора), и случайно приобретенные патогенные микроорганизмы. Наиболее постоянную часть микрофлоры определяют так же, как «облигатную», отличая ее от «факультативной».

Однако, к сожалению, следует согласиться с Haepel (1961) относительно отсутствия строгих и четких критериев, с помощью которых можно было бы определить понятия «нормальной» (normal) и «ненормальной» (abnormal) микрофлоры при оценке конкретных результатов исследований.

Причинами этого являются: 1) использование неодинакового количества и типов сред, а также условий вы-

ращивания, что определяет расхождения в полноте характеристик микробного состава у разных авторов; 2) частое отсутствие определения количественного содержания выделяемых бактерий различных видов, что, как мы увидим ниже, имеет принципиальное значение; 3) различия в способе забора материала (например, с поверхности кожи без обработки и после обработки 2% раствором Na_2CO_3 , обуславливающей выход бактерий с секретами желез); 4) отсутствие учета условий, в которых находится обследуемый при заборе материала.

Как будет показано ниже, значение может иметь время года при обследовании, характер пищи, предварительный прием медикаментов, слабительных и пр. Неадекватность перечисленных условий и является причиной противоречий, которые существуют в литературе при оценке понятий «нормальная» и «ненормальная» флора и при их описании.

Так, Nissle и Л. Г. Перетц под дисбактериозом, или дисбиозом, понимали: 1) исчезновение или значительное уменьшение так называемых полноценных рас кишечных палочек, т. е. обладающих антагонистическими свойствами по отношению к патогенным энтеробактериям, и 2) появление или увеличение атипичных форм «неполноценных» кишечных палочек, не обладающих антагонистическими свойствами.

Однако усовершенствование методов идентификации бактерий показало, что большую часть кишечной микрофлоры здоровых людей составляют строгие анаэробы ($10^{10,5 \pm 0,4}$) — бифидобактерии, *Eubacter aerofaciens*, бактероиды и др. (Gossling, Slack, 1974). Среди бактероидов преобладают *B. vulgatus* и *B. thetaiotaomicron* (Werner H., 1974).

При сравнительном анализе микробного пейзажа фекалий Haenel с соавторами (1965) заключили, что «зубиоз», по терминологии авторов, т. е. нормальная флора, от «дисбиоза» отличается в основном количественно. Критерием дисбактериоза является уменьшение содержания анаэробных микробов, особенно бифидогруппы, и напротив, общее увеличение количества аэробных микроорганизмов, особенно группы *coli*.

Несмотря на все эти противоречия в оценках и критериях характеристики нормальной флоры, положения о том, что «для каждой области организма характерна вполне определенная микрофлора» и что «микрофлора

организма человека и животных вырабатывалась в эволюции как результат взаимодействия микрофлоры с макроорганизмом» (Л. Г. Перетц, 1955), следует считать абсолютно справедливым. Анализ сводных данных по характеристике микрофлоры фекалий двух видов животных (при изучении 10 представителей каждого вида), представленных в работе Smith и Crabb (1961), свидетельствует о видовых различиях в составе флоры этих животных, не зависящих от характера питания данного вида, и однообразии, существующем у различных представителей одного и того же вида.

Весьма интересно, что наиболее богата, по данным Smith и Crabb (1961), микрофлора фекалий человека, собак, кошек и свиней, наиболее бедна — у морских свинок. Бактериоды, составляющие значительную часть бактериальной флоры человека, полностью отсутствуют в фекалиях рогатого скота, морских свинок, кур, овец и лошадей (см. главу II). Микрофлора таких травоядных, как рогатый скот и кролики, отличается по трем показателям и т. д. Так как источником контаминации всех живых существ является окружающая среда, то очевидно, что отличия в составе микрофлоры у животных разных видов, живущих в одних и тех же районах земного шара, отражают различия в характере взаимодействия разных представителей бактериальной флоры с организмом животных.

В лаборатории генетики вирулентности бактерий (руководитель — проф. В. Г. Петровская) Р. Н. Киселевым (1967) на основании литературных данных и собственных наблюдений показаны не только количественные, но и качественные различия в составе микрофлоры мышей разных генетических линий: так, у шведской линии мышей NCS микрофлора была скудной и в основном состояла из лактобацилл, стафилококков и лактозоотрицательных колиподобных бактерий.

Из исследований, в которых использованы некоторые «метки» (серологические и др.), стало очевидно, что определенный тип микрофлоры является не только видовой особенностью, но для каждого индивидуума существуют какие-то свои, наиболее характерные штаммы бактерий, даже одного и того же вида. В связи с этими наблюдениями принято делить различных представителей микрофлоры на резидентные и транзитные. Резидентные штаммы *E. coli*, например, у человека, персисти-

руют в кишечнике длительные периоды, недели и месяцы, и обычно сопровождаются несколькими типами транзитных штаммов, которые персистируют только дни и недели (Emslie-Smith, 1965; Gossling, Slack, 1974). Тому же принципу подчиняются и штаммы колифлоры у лошадей (Sakazaki e. a., 1956) и собак (Sears e. a., 1956). Отмечена как общая закономерность смена «волнами» *E. coli* определенных серотипов у всех перечисленных выше животных и человека. Такая же смена «волн» отмечена и у свиней, однако ни один из доминирующих типов не мог быть охарактеризован как резидентный из-за сравнительно короткого пребывания в кишечнике животных (Craven e. a., 1974). Тем не менее для каждого животного был характерен уникальный набор типов *E. coli*.

Весьма интересно, что аналогичная закономерность обнаружена и для энтеропатогенных штаммов *E. coli* у молодых свиней. Это дало возможность полагать, что доминантный в данный момент штамм может быть этиологическим фактором диарей, которые, как известно, наносят большой урон свиноводческим хозяйствам (Craven, Vaughn, 1971).

Таким образом, приживление так называемой нормальной микрофлоры и патогенной подчиняется аналогичным законам и регулируется и контролируется, по видимому, аналогичными факторами.

В связи с этим следует остановиться на концепции Rosebury (1962), касающейся «индигенной» (indigenous) или аутохтонной флоры человека и животных. Его монография «Microorganisms indigenous to man» («Индигенные микроорганизмы человека») является уникальным трудом, в котором даны характеристики микроорганизмов, обычно не рассматриваемые в учебниках. Это своеобразный определитель микробов «нормальной» флоры. Автор собирал литературу с 1928 г. и писал книгу 20 лет.

Так как разработка и использование новых методов выделения разнообразных микроорганизмов показали, что аутохтонными являются не только бактерии (флора), но и простейшие (фауна), то Rosebury предлагает для определения аутохтонного микробного населения высших организмов название «Microbiota».

В строгом смысле аутохтонными могут быть названы только резидентные виды, которые как бы занимают

промежуточное положение между патогенными и транзитными. Тем не менее прежние названия — комменсализм и комменсалы, по мнению Rosebury, неверны и должны быть заменены предлагаемыми терминами «амфибиоз» и «амфибионты». Последние могут быть помещены между симбионтами (probiosis) и патогенными, или антибионтами. Амфибиоз может сочетаться в другом измерении с сапрофитизмом, т. е. способностью жить вне живого организма. Однако типичный амфибионт, по мнению Rosebury, является «облигатно паразитическим (несапрофитическим) и не облигатно патогенным (но не обязательно) непатогенным». Автор предлагает критерии, позволяющие отнести тот или иной микроорганизм к амфибионтам: 1) частая встречаемость в одном или более типичных местах (частота не точно ограничена); 2) одинаково частое обнаружение при наличии и отсутствии болезни.

Среди амфибионтов Rosebury описал бактерии, грибы, простейшие и PPLO. Риккетсии, по его сведениям, не известны как амфибионты у человека. Вирусы же, с его точки зрения, будучи внутриклеточными паразитами с субклеточной организацией, не могут быть «нормальными» для клеток макроорганизма.

Rosebury считает, что в настоящее время заселение организма, стерильного при рождении, происходит также путем «заражения», контаминации, как и патогенными бактериями, от человека или других животных.

Первая контаминация происходит во время родов бактериями вагины — появляются микробы во рту, носу и ротоглотке. Однако случайные «нетипичные» для данного вида сапрофиты разрушаются и только «резидентные», способные размножаться в данном месте у животного данного вида могут быть определены при высеве. Через 6—10 ч после рождения можно выделить микробы из рта, из носа и глотки — после 13—18 ч, из толстого кишечника — после 10—12 ч.

С нашей точки зрения, такое представление о так называемой нормальной флоре, амфибионтах, занимающих промежуточное положение между патогенными и непатогенными бактериями, правомерно. По существу понятие об амфибионтах, данное Rosebury, соответствует понятию об условно патогенных бактериях. Это микроорганизмы, живущие и размножающиеся в организме, не причиняя ему явного вреда, но способные вызвать

заболевание при нарушении баланса микроб — хозяин или экологического баланса внутри микробных ассоциаций. Действительно, описаны заболевания, вызванные при определенных условиях всеми представителями нормальной флоры, например, кишечника человека — от кишечной палочки до протей, стафилококков, *Pseud. aeruginosa* и даже бактериоидов (Cooke, 1968; von Graevenitz e. a., 1971; Müller, 1971, и др.).

По нашему мнению (В. Г. Петровская, 1972), с общепатологических позиций нет принципиальной разницы между «условно» и «безусловно» патогенными микроорганизмами, ибо все они лишь «потенциально» патогенны. Реализация потенциальной способности вызывать заболевания зависит от состояния макроорганизма. Разница лишь в степени инвазивных свойств. Патогенные микроорганизмы лучше «вооружены» (имеют капсулы, оболочечные антигены), а условно патогенные могут вызывать патологический процесс лишь при ослаблении защитных свойств макроорганизма, включая и нарушение микробного равновесия (облучение, назначение антибиотиков, иммунодепрессантов), компенсирующих отсутствие выраженных средств инвазии (см. главу III). Все эти положения изложены нами с позиции значения микроорганизмов в патологии человека.

По существу о том же говорится и в определении амфибионтов, данном Rosebury; они живут в организме как паразиты, но не обязательно патогенны. Тем не менее длительное персистирование представителей нормальной флоры в организме свидетельствует о необходимом наличии у резидентных видов и штаммов каких-то факторов, способствующих их приживлению (см. главу IV, раздел 4).

Возможность нормального развития и существования животных в стерильных условиях, с одной стороны, и обнаружение разнообразных признаков взаимодействия макроорганизма с населяющими его микробами — с другой, позволяют рассматривать заселение организма его нормальной флорой как своеобразную инфекцию, носящую характер симбиоза. Этот симбиоз безусловно полезен для обеих сторон, хотя не всегда может быть «легко оценен стандартами добра и зла» (Rosebury, 1962). Более подробно мы остановимся на этом ниже. Сейчас же мы хотели бы сделать несколько критических замечаний по поводу некоторых определений Rosebury.

Как указывалось, разделяя полностью положение Rosebury о заселении нормальной флорой макроорганизма как о своеобразной инфекции, мы не можем не отметить некоторых противоречий в его дефинициях. Помещая амфибионты между патогенными видами (антибионтами) и симбионтами (пробионтами), он оставляет неясным вопрос о том, что же представляют собой симбионты, тем более, что сам указывает на то, что отношения между клубеньковыми бактериями и бобовыми («классические» симбиотические отношения) в настоящее время рассматриваются как инфекция (Thornton), так как фиксация азота коррелирует с дегенерацией ядер клеток бобовых, а микробы при размножении выказывают признаки дегенерации. Мы полагаем целесообразным рассматривать амфибионтов, резидентных представителей нормальной флоры, как симбионтов, занимающих среднее положение между патогенными и сапрофитами, не способными к длительному приживлению в организме. Это, однако, не исключает для симбионтов возможности размножения и существования вне организма. Также не совсем четок второй критерий, позволяющий, по Rosebury, отнести тот или иной вид к амфибионтам. Если первый критерий — частота встречаемости в одном или более типичных местах — справедлив, то второй — одинаковая частота обнаружения в отсутствии и при наличии болезни — встречает возражение. Мы увидим ниже, что такие представители нормальной флоры, как протей или *Ps. aeguginosa*, например, при патологических состояниях встречаются чаще, чем у здоровых. Таким образом, с нашей точки зрения, основным критерием возможности отнесения тех или иных видов микроорганизмов к представителям нормальной флоры является частота встречаемости в той или иной области тела здоровых индивидов и, как правило, в значительных количествах.

Взаимосвязь и взаимозависимость организма и его микрофлоры

Очевидно, что заселение некоторыми видами микроорганизмов определенных открытых полостей тела человека и животных — процесс, сложившийся в эволюции и представляющий один из видов взаимодействия живых существ. То, что для определенных видов, линий и даже

индивидуальных животных характерна своя флора, предполагает наличие взаимосвязи и взаимозависимости макроорганизма и его нормальной флоры и существование определенных закономерностей формирования последнего в фило- и онтогенезе хозяина.

Кроме указаний на относительное постоянство микрофлоры у здоровых людей (М. Э. Микельсаар, 1964; Ketyi e. a., 1964), имеются наблюдения об изменении в составе флоры, в основном кишечника, в зависимости от географических, сезонных, возрастных и других факторов, включая состояние пищеварительного тракта, питания и пр. Так, при изучении в динамике микрофлоры 47 человек (29 мужчин и 18 женщин) из одного населенного пункта с одинаковыми экономическими и бытовыми условиями было установлено, что весной анаэробные лактобациллы составляли 47,5%, а осенью — 62,3% всей флоры, представители рода *Escherichia* — 0,4% и 2,7% соответственно (И. Димов, 1968). Отмечены сезонные колебания и в составе микрофлоры кожи здоровых людей. В зимне-весенний период число бактерий на коже увеличивается, что указывает на снижение бактерицидных свойств кожи в этот период года (А. П. Пюрецкий, 1972).

Вероятно, причинами сезонных колебаний в составе микрофлоры могут быть такие факторы, как температура окружающей среды и характер питания. Интересно, что рН фекалий весной колеблется в пределах 6,0 — 8,9, осенью — 7,0 — 10,0 (И. Димов, 1968). Влияние перегрева на состав микрофлоры кишечника отмечал П. Ф. Здродовский еще в 1929 г.

Таким образом, сезонные изменения температуры окружающей среды могут оказывать влияние на состояние баланса между макроорганизмом и его флорой и вызывать известные сдвиги в составе последней. Еще большее значение может иметь и различие витаминной насыщенности организма в разное время года. Так, наиболее высокий уровень насыщенности тканей аскорбиновой кислотой отмечен осенью, наиболее низкий — весной. Процент лиц с хорошей витаминной насыщенностью осенью составляет 82,4, зимой — 54,1, весной — 16,9, летом — 66,2 обследованных (А. П. Пюрецкий, 1972). Однако ряд авторов (Haenel, 1961; Donaldson, 1964) считают, что до настоящего времени нет убедительных доказательств влияния на флору климата и

географического положения. Тем не менее недавно проведенное исследование (Hill e. a., 1971) представителей разных стран и континентов установило известные отклонения в составе их микрофлоры. Сравнивали микрофлору фекалий людей, живущих в Англии (68 человек), Шотландии (23 человека), США (белые — 22, негры — 12), Уганде (48 человек), Японии (17 человек) и Индии (51 человек). Обнаружено, что у жителей Уганды, Японии и Индии количество бактериоидов меньше (1 г 8,2; 9,4 и 9,1 соответственно), чем у представителей стран Европы и Америки (9,7—9,8). Расовых отличий не было. Обнаруженные изменения в микрофлоре авторы, однако, связывают с характером питания.

В аналогичном исследовании, проведенном в тех же районах земного шара, выявлено, что при диете, богатой жирами, увеличивается содержание бактериоидов; высокое содержание углеводов способствует увеличению концентрации бифидобактерий; различия в содержании белков существенно не отражались на составе микрофлоры кишечника. Предполагается, что диета может влиять на состав микрофлоры путем изменения секреции органов, участвующих в пищеварении (Drasag e. a., 1973).

Наконец, показано, что полное голодание также влияет на состав микрофлоры человека: наблюдается резкое снижение количества бифидобактерий и молочнокислых палочек и повышение содержания стрептококков и бактерий кишечной группы (Н. Н. Лизько, 1970). По-видимому, состав микрофлоры может меняться даже при сильных эмоциональных воздействиях (М. Х. Левитан, 1970). Отмечены изменения в характеристике микрофлоры кожи людей, страдающих душевными заболеваниями (М. К. Копылова, В. Н. Кон, 1972, и др.; см. главу III).

Взаимосвязь макроорганизма и его микрофлоры так велика, что часто трудно определить, что является первичным — изменения, наступающие в организме хозяина, или его микрофлоре. По-видимому, в подавляющем большинстве случаев изменение микрофлоры является вторичным, т. е. следствием снижения местной и общей устойчивости макроорганизма. Так, например, даже невоспалительное поражение челюстно-лицевой области, сопровождающееся деформацией, вызывает значительные сдвиги в составе микрофлоры полости рта в сравнении с аналогичными поражениями без существенной

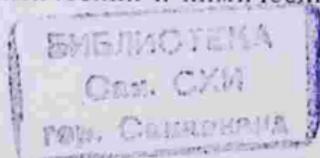
деформации. Так, если во второй группе из полости рта высевались энтерококки лишь в 6—8% случаев и вовсе не высевались кишечные палочки, то в первой группе указанные микроорганизмы высевались у 27% и 26% больных соответственно. У 43% больных с деформацией высевали патогенные стафилококки (Е. А. Земская, 1972). Таким образом, даже чисто механические нарушения в функции органов могут оказать существенное влияние на иммунологический статус и состав микрофлоры данной области. Тем более это относится к изменению микрофлоры, наблюдаемому при облучении (см. главу III) или назначении иммунодепрессантов.

255238
Более сложной представляется ситуация с патологическим состоянием, наступающим после применения антибиотиков. Известно, что назначение антибиотиков, особенно широкого спектра действия, резко нарушает экологический баланс в нормальных микробных ассоциациях. Даже работа на заводах, выпускающих антибиотики, ведет к профессиональным заболеваниям, кишечным расстройством и пр. (Ф. Л. Вильшанская, 1970). В связи с антибиотикотерапией отмечено появление новых заболеваний, вызываемых условно патогенными бактериями, представителями нормальной флоры (Х. Х. Плanelьес, 1962).

Все это свидетельствует о наличии обратной связи — влиянии микрофлоры на организм. Однако описанные явления нельзя расценить только исходя из положения антибиотик → элиминация чувствительных бактерий → селекция нечувствительных условно патогенных, так как возможность размножения последних связана с одновременным понижением под влиянием антибиотиков защитных механизмов хозяина (Х. Х. Плanelьес, 1962).

Организм и его микрофлора — взаиморегулируемые системы, и состав микрофлоры отражает не только филогенез, но и онтогенез хозяина.

Так, известны изменения микрофлоры в зависимости от возраста. К старости отмечено увеличение содержания кишечной палочки (Ketyi e. a., 1964) и уменьшение количества лактобацилл (М. Э. Микельсаар, 1969). Особенно экзотичны различия в составе микрофлоры у младенцев и взрослых. Это зависит от многих причин: состояния иммунологической реактивности тканей, характера питания, физико-химических и химических условий среды заселения.



Интересны изменения в составе микрофлоры в зависимости от фазы жизни человека.

Рот является первыми воротами контаминации только что родившегося ребенка. Источниками инфицирования являются кожа, влагалище матери, руки и зев персонала родильных домов и пр., но большинство этих микробов быстро отмирает (Dubos e. a., 1967). Тем не менее микробы проникают в желудочно-кишечный тракт новорожденного, и первый стул (меконий) может уже не быть стерильным. Из рта в первый день жизни и обязательно к концу первой недели выселяют *Veillonella alcalescens*. Фузобактерии, как правило, появляются с 5-го месяца жизни. Характерны для этого периода *Candida albicans*. Из микробов-антагонистов микококки и стрептококки у большинства новорожденных (8 из 12 обследованных) в первые сутки не появляются, а если обнаруживаются, то только в незначительном количестве, тогда как у всех детей (40 обследованных) в возрасте 3—7 лет эти микробы выявлялись, как правило, в больших количествах (И. Е. Демиховский, 1963). С появлением зубов флора несколько меняется: из полости рта начинают выселяться анаэробные вибрионы и *Spir. sputigenum*. Наличие зубных альвеол, крипт создает анаэробные условия, необходимые для размножения этих бактерий. В старости при отсутствии зубов намечается вновь сдвиг к более аэробному типу флоры. Даже при наличии искусственных зубов — флора содержит лактобациллы и *Candida albicans*, характерные для «зубного» периода жизни (Stechman, Berger, 1963).

Состав микрофлоры влагалища также зависит от фазы жизни женщины. Известно, что наиболее характерным для N флоры его считается наличие аэробных лактобацилл, так называемых палочек Додерляйна. Эти палочки появляются в первые дни после рождения и их вегетирование связано с наличием гликогена в эпителии вагины, определяемого у плода и у младенцев до 4-й недели, а также с кислой секрецией слизистой оболочки. Гликоген исчезает после указанного срока до полового созревания, а также с наступлением менопаузы. В эти периоды секрет скуден и характеризуется щелочным рН. В менструальный период секрет вагины делается кислым — доминируют аэробные дифтероиды и палочки Додерляйна (Rosebury, 1962).

Интересна динамика заселения пищеварительного тракта: она подчиняется определенным закономерностям периодического доминирования тех или иных микроорганизмов и зависит от характера питания. Такое исследование было проведено недавно в Гватемале в изолированной индейской деревне, где матери кормят младенцев грудью до 3 лет; прикармливать начинают после 1 года. Пробы брали аспирацией и изучали также фецес. При изучении 50 новорожденных выявлено, что меконий, как правило, был стерильным; только случайно высевались микрококки, стрептококки и энтеробактерии. Но уже через 24 ч половина детей выделяла кишечную палочку в громадных количествах — 10^8 — 10^{11} в 1 г фекалий. На 2-й день все дети были контаминированы (10^5 — 10^{11}). Аналогичная картина наблюдалась с анаэробными стрептококками: 83% детей в первый же день обнаруживали стрептококки (10^6 — 10^{10}). Напротив, бифидобактерии появлялись в первый день лишь у немногих детей, у $1/3$ — ко 2-му дню и у всех — только к концу первой недели (10^{10} — 10^{11}). Клостридии также появлялись в первый день лишь у немногих детей, и ни у одного ребенка в первый день не были выявлены ни бактероиды, ни вейлонеллы.

К концу неонатального периода наблюдалось закономерное уменьшение частоты выявления и количества *E. coli* и стрептококков и доминирование бифидобактерий (10^{10} — 10^{11}). В постнеонатальном периоде было изучено 12 детей (старше года). Доминировали бифидобактерии. С возрастом количество стрептококков, вейлонелл, бактероидов увеличивалось; энтеробактерии постоянно высевались, но в меньших количествах, чем в первые дни. При грудном вскармливании здоровых детей смена флоры происходила медленно; при смешанном — более быстро; флора резко менялась при возникновении патологических состояний, при недостаточном питании и диарее (Mata e. a., 1971). Бóльшую стабильность флоры у новорожденных, находящихся на вскармливании молоком матери, и их бóльшую устойчивость к кишечным заболеваниям связывают с наличием в грудном молоке и молозиве иммуноглобулинов, способных нейтрализовать действие вирусов и бактерий, лизоцима (0,2 мг/мл) и комплемента (Mata, Wyatt, 1971). Существует представление о роли бактерий-антагонистов, обнаруживаемых в молоке и передаваемых

с молоком матери новорожденному после первого кормления (М. Л. Горбунова, 1970).

Интересно, что аналогичные закономерности в формировании микрофлоры были отмечены при изучении флоры у новорожденных мышей после окончания кормления. Чрезвычайно интересно наблюдение, что при заселении кишечника стерильных мышей колиподобной флорой и энтерококком наблюдается образование колоний на поверхности слизистой оболочки, зарегистрированных гистологически (Savage e. a., 1968), что свидетельствует об интимных взаимоотношениях между этими представителями нормальной флоры и организмом хозяина.

Из приведенных выше данных очевидна сложность механизмов, определяющих закономерность заселения организма представителями его флоры, регулирующих и контролирующих ее состав. Возможность заселения теми или иными микроорганизмами определяется какими-то еще не уточненными факторами, может быть, антигенной структурой, как и у патогенных бактерий (см. главу IV, раздел 4), под влиянием которых формировались эволюционные отношения между микробом и хозяином, обуславливающие устойчивость к защитным факторам последнего, а также конкретными химическими и физико-химическими условиями, существующими в месте приживания (аэробноз или анаэробноз, величина рН, gH_2 и др.), наличием питательных веществ, ионов, необходимых для данного микроорганизма, функциональным состоянием органов и тканей, наличием или отсутствием конкурентных бактерий.

Состав флоры и размножение ее представителей контролируется прежде всего самим организмом: с помощью чисто механических факторов — десквамация эпителия кожи (Lacey, 1968), перистальтика кишечника (Meynell e. a., 1963; Donaldson, 1964; Weiser, 1965), химических — соляная кислота желудочного сока (Lembke, 1963), трипсина, кишечного сока, желчных кислот в тонком кишечнике (Austen e. a., 1963), щелочного секрета слизистой оболочки толстого кишечника (П. Н. Киселев и др., 1940; Weiser, 1965), наконец, бактерицидными веществами секретов слизистых и кожи. Так, в коже обнаружен липид, экстрагируемый ацетоном, обладающий бактерицидным действием (Rickets e. a., 1951); показано бактериостатическое действие секрета

предстательной железы в отношении грамотрицательных микроорганизмов (Kohlíček *с. а.*, 1974). Предполагается наличие бактерицидных веществ, секретируемых слюнными железами (Zeldow, 1961) или слизистой оболочкой кишечника (Haenel, 1961). Заселение поверхности слизистой оболочки микробами контролируется организмом при участии антител. Эта проблема подробно рассмотрена в обзоре Freter (1974). Последний различает два типа иммунологических механизмов, контролирующих, например, состав кишечной микрофлоры, включая и защиту от патогенных бактерий: один связан с подавлением адгезии (см. гл. IV) бактерий на слизистой секреторными антителами типа IgA, другой — с убивающим действием антибактериальных антител, независимых от комплемента и требующих присутствия живых эпителиальных клеток слизистой. Автор полагает, что местный иммунитет влияет в основном на бактерии, связанные со слизистой, но не бактерии просвета кишки, и что он мало эффективен против доминирующей флоры и имеет большее значение в защите от патогенных бактерий.

В настоящее время очевидно, что баланс микробных ассоциаций поддерживается самими микроорганизмами (см. главу 1, раздел 3). Тем не менее нельзя не согласиться с Donaldson (1964) в том, что все эти положения нуждаются в тщательной проверке. Однако многие критические замечания Donaldson (1964) могут быть сняты из тех соображений, что в контроле и регуляции микрофлоры участвуют многие факторы, вследствие чего строгую абсолютную корреляцию с каким-либо одним фактором не всегда можно установить. Несомненный факт существования такой регуляции. Наблюдения об изменениях в микрофлоре людей, находящихся в «безмикробных» условиях (Антарктида, подготовка к космическим полетам), свидетельствуют о постоянном восстановлении и обновлении микрофлоры организма. При содержании людей в пластиковых изоляторах было показано, например, что кожная флора поддерживается постоянной фекальной контаминацией. Скорость восстановления микрофлоры определенных участков кожи коррелировала с близостью к источнику загрязнения (Shadony *с. а.*, 1965). При пероральной обработке мышей антибиотиками наблюдается не только стерилизация кишечника, но стерильной

оказывается и кожа животных (Waaij von der e. a., 1971).

Для некоторых видов грызунов копрофагия, обеспечивающая сохранение нормальной флоры, является обязательным условием их существования (Bagnes, Fiala, 1959). Естественно, что источником поддержания флоры является окружающая среда и прежде всего люди и животные.

Как известно, распределение микрофлоры в организме неравномерно. Считается, что постоянно пролиферируют различные виды микроорганизмов на всех частях кожи и слизистой оболочки конъюнктивы, верхних дыхательных путей, ротоглотки, нижнего отрезка кишечника, наружного мочевого тракта, включая вагину и вход в уретру. Слизистая оболочка гортани, трахеи, бронхов, синусов, пищевода, желудка, верхней части кишечного тракта, верхней части мочевого тракта, включая заднюю уретру и заднюю часть генитального тракта мужчин и женщин, или стерильны, или заселены непостоянно (Gorbach e. a., 1973).

Количество микробов в постоянно заселенных частях тела неодинаково. Наиболее богата микрофлорой толстая кишка; 30% сухого веса фекалий составляют микроорганизмы, причем просмотр мазков указывает на то, что истинное содержание микроорганизмов (живых или убитых) превышает эту цифру в 40 раз (Honte e. a., 1966).

Характеристика нормальной микрофлоры различных областей тела человека

В монографии Rosebury (1962), о которой мы уже писали, представлены сводные таблицы состава микрофлоры различных областей тела человека, являющиеся уникальными в мировой литературе. Эти таблицы составлены на основании литературных данных, собранных автором на протяжении 20 лет.

Из представленных Rosebury таблиц очевидна неравномерность распределения флоры даже в пределах одной области. При сравнении обнаруживается, что микрофлора кожи беднее флоры слизистых, микрофлора носовых ходов беднее носоглотки, особенно ротоглотки и миндалин, и т. д. Только для кожи характерно наличие *Coc. asnes*. Так как после бани состав микрофлоры существенно не меняется (при условии обработки 2%

раствором соды), полагают, что микрофлора в основном вегетирует в более глубоких слоях кожи, преимущественно в сальных железах (Evans e. a., 1950). Наиболее характерными «обитателями» кожи являются микроаэрофилы — *Coc. aspes*, коагулазоотрицательные стафилококки, дифтероиды, а также грибы рода *Candida* (*Pityrosporum ovale*). Для конъюнктивы также наиболее характерны коагулазоотрицательные стафилококки и аэробные коринебактерии. Аналогична по существу резидентная флора и носовых ходов: в основном обнаруживаются коагулазоотрицательные (белые) стафилококки и аэробные коринебактерии; возможно присутствие значительного количества и коагулазоположительных стафилококков, как и коринебактерий дифтерии, пневмококков, нейссерий и других микроорганизмов, в результате того, что через носовые ходы пропускается огромное количество воздуха. Интересно, что у здоровых лиц одновременно могут присутствовать стафилококки разных фаготипов, подобно тому, как это показано в отношении кишечных палочек (определенных по серотипу). Наблюдается обмен стафилококками, не превышающий 13%, при исследовании здоровых контингентов, причем «чужие» штаммы быстро элиминируются из организма (Н. Б. Мордвинова и др., 1972)¹. Исследование здоровых лиц (персонала) и хирургических больных в стационарах показало наличие в 47,1% случаев носительства патогенных стафилококков, которые в 32,6% случаев встречались одновременно с непатогенными, а в 14,5% — были единственными представителями стафилококковой флоры (А. К. Акатов и др., 1972)¹.

Интересно, что в менее «вентилируемой» носоглотке уже могут присутствовать анаэробы (бактероиды, спиллы и вибрионы) и флора вообще богаче. Появляются негемолитические стрептококки в значительных количествах. Характерны стрептококки типа *mitis*.

Для ротоглотки (смешанный район — дыхательный и пищеварительный) преобладающими становятся α - и γ -стрептококки (*Str. salivarius*), нейссерии, гемофилы; из анаэробов — бактероиды, спиллы (вместе с *Bact. fusiformis*), вибрионы.

¹ См. в кн.: Аутофлора человека в норме и при патологии. Таллин, 1972.

Если для перечисленных выше органов человека энтеробактерии случайны (контаминация), то клебсиеллы в ротоглотке отмечаются довольно регулярно. Проведенными недавно исследованиями мокроты и слизи из зева здоровых лиц подтверждено, что наиболее характерными для этой области являются негемолитический стрептококк, нейссерии, стафилококки, палочки Фридлендера, грибы рода *Candida*. Встречаются коагулазоположительные и коагулазоотрицательные стафилококки, грамотрицательные бактерии и энтерококки (Л. Э. Трапидо, 1972). Рот является основным путем контаминации, начиная с рождения, поэтому здесь практически могут быть обнаружены любые микроорганизмы. О закономерностях изменения флоры рта в зависимости от возраста мы говорили выше. Для гладких поверхностей неба, щек, десен особенно характерны стрептококки. Фузоспирохетный комплекс и вибрионы связаны с наличием зубов. Обнаружение представителей семейства кишечных бактерий в полости рта, как правило, является показателем «неблагополучия» физиологического состояния макроорганизма.

Присутствие микробов, характерных для слюны, которые отражают микрофлору слизистой оболочки языка, десен, внутренних поверхностей щек и глотки, резко ограничивается на уровне гортани. Далее трахео-бронхиальный отдел и легкие у здорового человека микробов не содержат (Gorbach e. a., 1974). Также практически стерильны полости желудка и тонкой кишки.

В нормальных условиях желчь стерильна, однако до 50% желчных пузырей, содержащих камни, инфицированы, чаще эшерихиями и стрептококками (Gorbach e. a., 1974). Для толстой кишки и фекалий наиболее характерны бактероиды и фузиформные бактерии, бифидобактерии, лактобациллы, колиподобная флора и энтерококки.

Подробную характеристику флоры желудочно-кишечного тракта читатель найдет в специальном разделе монографии.

Характерным микроорганизмом для наружных половых органов мужчин и женщин являются *Myc. smegmatis*, а также спирохеты и фузиформные бактерии. Главными резидентными микроорганизмами влагалища Rosebury считает дифтероиды и затем уже лактобациллы Додерляйна. Грамотрицательные бактерии уретры и

влагалища рассматриваются как следствие фекальной контаминации. В других исследованиях доминирующими микроорганизмами в мазках из влагалища и уретры молодых здоровых женщин были *Streptomyces albus*, лактобациллы, золотистые стафилококки, фекальные негемолитические стрептококки (Elkins e. a., 1974), а также пептострептококки и клостридии (Gorbach e. a., 1974).

Elkins с соавторами (1974) указывают на частое обнаружение *E. coli*, протеев, клебселл. При бактериологическом исследовании мазков, взятых с наружной поверхности шейки матки 30 молодых женщин, в 70% случаев обнаружили смешанную анаэробную (чаще всего бактероиды разных видов) и аэробную флору, а в 27% случаев — только аэробную. Выделяемые микроорганизмы расценивают как «нормальную» микрофлору шейки матки (Gorbach e. a., 1973). Однако полость матки здоровой женщины в большем проценте случаев не содержит микроорганизмов. Инфицирование может наступать, например, во время родов (Gorbach e. a., 1974).

Дистальные отделы мочевыводящих путей, как и наружные половые органы, могут заселяться аэробными, реже — анаэробными микроорганизмами. Моча здоровых молодых людей, полученная с помощью катетера в асептических условиях, как правило, стерильна. Однако у лиц старшего возраста микробы присутствуют относительно постоянно, причем нарастает содержание анаэробных видов (до 70% случаев) по сравнению с результатами, полученными у молодых людей (0,2% случаев). Чаще высеваются пептострептококки, лактобациллы и бактероиды (Gorbach e. a., 1974).

При внимательном анализе таблиц, составленных Rosebury (1962), и данных, полученных другими авторами в более поздние сроки, часть из которых мы здесь описываем, можно согласиться с положением о том, что все перечисленные микроорганизмы являются облигатными для организма человека в целом, а наблюдаемые различия в микробном населении разных районов, зависящие от «местных» условий, являются скорее количественными, чем качественными.

Сводные данные о наиболее характерных микроорганизмах, встречающихся в различных полостях тела человека, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Микрофлора различных открытых полостей и поверхностей тела человека (за исключением желудочно-кишечного тракта)

Поверхность	Состав микрофлоры	Ссылка
Кожа	Коринебактерии (микроаэрофилы, <i>Cog. acnes</i> ++) и аэробные коринебактерии («дифтероиды» — липофильные и образующие порфирины ++), коагулазоотрицательные стафилококки (<i>St. albus</i> и <i>epidermidis</i> ++), микрококки (++) ; грибы — <i>Pityrosporum ovale</i> и <i>P. orbiculare</i> (++) ; <i>Staph. aureus</i> (± до 5%), микробактерии (<i>Myc. fortuitum</i> и др. ±) ; <i>Vac. sp.</i> (±) ; <i>Candida albicans</i> (± у 3—6% женщин)	Noble, Somerville, 1974
Конъюнктивa	Дифтероиды (++ у 58%) ; <i>Staph. albus</i> (++ у 82%) ; <i>Staph. aureus</i> (± до 5%) ; грамотрицательные бактерии (± у 4%) ; негемолитические стрептококки (± у 3%) ; микрококки (± у 3%)	Fahmy e. a., 1974
Верхний дыхательный тракт а) Носовые ходы	Дифтероиды (++) , <i>Staph. albus</i> (++) , нейссерии (++) ; могут быть <i>Staph. aureus</i> , пневмококки, гемофилы (±) и др.	Rosebury, 1962 Nsanzumuhira e. a., 1975
б) Носоглотка	Негемолитические стрептококки (++ у 80—90%), нейссерии (+ у 28%), вейлонеллы, <i>Staph. aureus</i> (± у 11—18%), пневмококки (± у 2—5%), дифтероиды (±), моракселлы (± у 0,5—2%), <i>Pseudomonas</i> (± у 0,3—6%) и др.	Andreoni, 1973 (1975), Liljemark, Gibbons, 1971
Моче-половая система а) Наружные половые органы	<i>Mycobacterium smegmatis</i> (++) и другие микробактерии (+), коринебактерии (+), фузо-спирохетный комплекс (+), стафилококки и др.	Rosebury, 1962

Поверхность	Состав микрофлоры	Ссылка
б) Наружная уретра	Анаэробная флора (++) у 48% мужчин и 45% женщин: рода <i>Рептососсис</i> 32%, дифтероиды—19%, бактероиды—17%, пептострептококки—16%, аэробная флора (++) у 100% (у 21%—грамотрицательная)	Ryujikaku, 1974 Gorbach e. a., 1974
в) Вагина	Дифтероиды (++) , лактобациллы Додерляйна (++) , негемолитические стрептококки (\pm), <i>Candida albicans</i> (\pm у 5%), <i>Trichomonas vaginalis</i> (\pm), микоплазмы (транзитны)	Elkins e. a., 1974 Noble, Somerville—1974
г) Шейка матки	В 70% смешанная анаэробная (чаще всего бактероиды) и аэробная флора (\pm); в 27%—только аэробная (\pm).	Gorbach e. a., 1973
Обозначения:	(++) встречаются, как правило, в большем количестве (облигатная флора); (+) обычно; (\pm) — нерегулярно (факультативная или транзитная флора)	

2. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ НОРМАЛЬНОЙ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

Начиная раздел, оценивающий роль нормальной микрофлоры в жизнедеятельности макроорганизма, хочется подчеркнуть два положения: о правомерности концепции И. И. Мечникова о диалектическом единстве полезности и вреда естественной микрофлоры; значительных успехах в экспериментальных исследованиях роли нормальной микрофлоры, связанных с использованием животных, выращенных в стерильных условиях (О. В. Чахава, 1972). В литературе встречаются различные термины для определения одних и тех же понятий, поэтому мы сочли небезопасным остановиться на терминах, применяемых в гнотобиологии.

На IX Международном съезде микробиологов в Москве в 1966 г. симпозиум по гнотобиологии открыл крупный специалист в этой отрасли науки Liskey, который дал следующие определения:

«гнотобиология» — в переводе с греческого знание флоры данного животного — подразумевает исследование, в которых использовали животных с известной исследователю микрофлорой;

«гнотобионт» (гнотобиот) — макроорганизм с известной исследователю микрофлорой.

Различают два вида гнотобионтов: безмикробные животные (germ free) и гнотифоры, содержащие один (моногогнотифорные) и более (дигнотифорные и т. д.) видов микроорганизмов. При этом определяют следующие системы (макроорганизм — флора): дубиотическую в случае контаминации стерильного животного одним видом микробов, трибиотическую — двумя и т. д. В отечественной литературе применяют термин «безмикробные», или стерильные, животные, монодифлорные (О. В. Чахава, 1972). У французских авторов более употребительны термины «голоксенные» (соответствует английскому conventional), т. е. животные, выращенные в обычных условиях, «аксенные» (безмикробные), «моно-, диксенные» (т. е. монодигнотифорные) и т. д. (Sacquet и др., 1971).

Роль нормальной кишечной микрофлоры в процессах пищеварения

Роль нормальной кишечной микрофлоры в процессах пищеварения изучалась при изменении диеты подопытных животных с целью изменения микробного пейзажа, назначении сульфамидов и антибиотиков с той же целью или сравнением функции пищеварительных органов безмикробных животных и животных при обычных условиях выращивания (Eyssen, 1966)¹. Наиболее важная информация получена на безмикробных животных.

Общезвестно, что особенностью безмикробных млекопитающих (крыс, мышей, морских свинок) является значительное расширение слепой кишки и даже заворот кишечника у животных, особенно первой генерации. Интересно, что степень этой реакции различна у разных линий одного и того же вида. Так, у наиболее чувствительной линии крыс «Вистар» 5 из 14 животных первой генерации погибли от заворотов кишечника. Гистологи-

¹ См. в кн.: Международный конгресс по микробиологии, М., Симпозиумы, 1966.

чески наблюдалась атрофия слизистого и мышечного слоя этого отрезка кишки (Miyakawa, 1966)¹. Переход животных в обычное состояние путем скармливания им микроорганизмов, нормальных для их вида, ведет к быстрому исчезновению этих явлений (Tanami, 1966)¹. Предполагается, что кишечные бактерии инактивируют у этих животных эндогенно образующиеся вещества — фекальный калликренн, вазоактивный ферритин, которые понижают тонус гладкой мускулатуры.

Рост и развитие безмикробных животных могут происходить нормально, и, как было установлено, они не нуждаются в каких-то особых веществах, которыми их обеспечивают микроорганизмы. Их потребности в источниках питания не отличаются от потребностей, свойственных их виду, тем не менее усвоение различных субстратов может отличаться у контрольных животных и лишенных симбиотической флоры. Так, показано понижение усвоения железа у безмикробных кроликов, что, по-видимому, связано с изменением окислительно-восстановительного потенциала кишечного содержимого у животных этого типа (Plesants, 1966)¹.

Установлено влияние нормальной микрофлоры на структуру слизистой оболочки кишечника и ее адсорбционную способность (Abrams и др., 1963; Meslin e. a., 1973, и др.). Смена эпителия слизистой оболочки подвздошной кишки — процесс, в 2 раза более замедленный у стерильных животных по сравнению с контрольными животными. Отмечено быстрое и постоянное обновление эпителия тонкого кишечника в норме, охарактеризованное как «физиологическое воспаление». На скорость обновления влияют голодание, эндокринные нарушения, что существенно зависит от деятельности бактериальной флоры. Флора влияет, по-видимому, на динамику популяции не только эпителия, но и клеток lamina propria. В отсутствие флоры меняется не только величина популяции эпителиальных клеток, но и их физиологическая активность (Abrams e. a., 1963). Таким образом, полагают, что формирование «нормальной» слизистой оболочки кишечника в значительной мере определяется степенью и длительностью воздействия его нормальной флоры (Meslin e. a., 1973).

¹ См. сноску на стр. 28.

Установлена важная роль кишечных микроорганизмов в обмене жирных кислот. На безмикробных животных показано участие микроорганизмов в метаболизме не только липидов, желчных кислот, но и водно-солевом обмене и газообмене. Микроорганизмы участвуют и во многих других ферментативных реакциях. Полагают, что кишечная микрофлора участвует в разрушении избытка пищеварительных секретов (например, энтерокиназы и фосфатазы — И. Б. Куваева, 1965), а также в процессах детоксикации некоторых фармакологически активных веществ, поступающих извне, либо образующихся в процессе пищеварения.

В монографии О. В. Чахавы (1972) и в обзоре Schenline (1973) читатель найдет информацию о роли микрофлоры в процессах обмена веществ макроорганизма. Полагают, что по активности в химических превращениях экзогенных веществ микрофлора желудочно-кишечного тракта не уступает печени. Тем не менее подчеркивается возможность образования токсических для макроорганизма веществ в результате осуществляемых микробами химических превращений эндогенных или экзогенных веществ, включая лекарственные препараты (Schenline, 1973).

Роль нормальной микрофлоры кишечника в синтезе витаминов

В настоящее время вызывает большие споры истинно «симбиотическая» роль нормальной микрофлоры как существенного источника витаминов для организма. Микроорганизмы способны синтезировать до 9 различных витаминов: В₁, В₂, В₆, В₁₂, никотиновую и фолиевую кислоты, витамин К и др. (М. К. Индулен и др., 1957). Точно не установлена способность синтезировать аскорбиновую кислоту. Биосинтез витамина В₆ осуществляется рядом микроорганизмов: лактобациллами, *Pseudomonas*, протеем, кишечной палочкой, энтерококком (Э. А. Строне, 1955). Liebscher и Sigrid (1962) установили, что бифидобактерии продуцируют тиамин 1—3 γ%, рибофлавин — 9—16 γ%, никотиновой кислоты — 20—45 γ%, пиридоксин — 2—16 γ%, пантотеновой кислоты — 0—3 γ%, фолиевой кислоты — 1—2 γ%, кобальтина — 0,003—0,008 γ%. Все эти данные, естественно, привели к обобщенному выводу о том, что бактерии

обеспечивают бóльшую часть витаминных потребностей организма, при этом пищевой источник может играть второстепенную роль. Однако ряд авторов относятся к этому положению критически (Donaldson, 1964). Так, подсчитано, что при размножении двух бактерий *E. coli* в течение 24 ч (время генерации — 20') питательные потребности (аминокислоты, витамины) бактериальной массы могут соответствовать потребностям ребенка массой тела 12,7 кг (Smith, 1958). Таким образом, бактерии нормальной флоры могут не только не обеспечивать потребности хозяина, но и конкурировать за источники питания.

Опыты по выращиванию безмикробных животных показали, что потребности в витаминах, так же как и скорость роста безмикробных мышей и крыс, не отличаются, а скорость роста безмикробных цыплят, индеек, поросят и обезьян даже превышает этот показатель у обычных животных (Pleasants, 1966¹; Phillips, 1966¹).

Как известно, впервые Stockstad и Jukes (1950) сообщили об увеличении массы цыплят при добавлении в их корм небольших количеств хлортетрациклина. Последующие работы в этом направлении обусловили внедрение в практику животноводческих и птицеводческих ферм скормливание молодняку малых доз антибиотиков с целью увеличения эффективности роста (З. В. Ермольева и др., 1956; Stockstad, 1954).

Показана способность некоторых представителей кишечной флоры тормозить рост мышей, находящихся на диете с ограниченным количеством белка. Полагают, что успешное применение антибиотиков в животноводстве связано с подавлением этой отрицательной функции кишечных микроорганизмов (Pleasants, 1966¹).

Возможно, что небольшие дозы антибиотиков производят некоторое «перераспределение» микроорганизмов в естественных ассоциациях в пользу более полезных. Так, в соответствии с идеей И. И. Мечникова о том, что кишечная микрофлора не является оптимальной, Dubos (1962), Dubos и Schaedler (1963) показали, что мыши, содержащиеся на молочной диете, развивались лучше, чем контрольные животные, и были устойчивее к эндотоксину, кортизону и облучению.

¹ См. сноску на стр. 23.

В опытах на животных с дивертикулами тонкой кишки показано, что адсорбция меченого витамина В₁₂ в присутствии микрофлоры кишечника снижалась, а выделение индикана увеличивалось по сравнению с контролем. Подавление бактерий с помощью неомицина выравнивало результаты (Strauss e. a., 1961). Авторы расценивают эти данные как показатель использования микроорганизмами различных питательных веществ, что может наносить ущерб организму хозяина.

Серьезным возражением против существенности для макроорганизма витаминсинтезирующей функции микробов служит то обстоятельство, что бактериальный синтез витаминов осуществляется в толстой кишке, в которой не происходит их адсорбция. Не оспаривается значение микрофлоры как существенного источника витаминов у грызунов и кроликов, для которых обязательной особенностью их жизни является копрофагия. Они используют витамины, синтезируемые микробами, при вторичном прохождении фекалий через пищеварительный тракт. У крыс наблюдается дефицит витамина К при условии наложения пластиковых покрышек на хвост и область ануса, препятствующих копрофагии (Вагнес e. a., 1959). Восстановление витамина В у молодых крыс, содержащихся на дефицитной диете, достигается скармливанием фекалий взрослых животных. Назначение сульфамидов, подавляющих микрофлору, препятствует такому восстановлению (Mickelson, 1956).

Однако Вагнер (1967) в экспериментах на стерильных животных при заражении их чистыми культурами витаминсинтезирующих бактерий нормальной кишечной флоры не нашел различий в содержании витаминов в кишечнике и печени стерильных и контаминированных животных. Не развивался авитаминоз при длительном применении небольших доз антибиотиков, тогда как лечение антибиотиками острого заболевания приводит к быстрому наступлению авитаминоза. Последнее автор склонен расценивать больше как результат повышенной потребности в витаминах у больных, чем как следствие влияния антибиотиков на микрофлору.

Тем не менее даже при критическом пересмотре проблемы нельзя отрицать роль микроорганизмов в витаминном балансе организма хозяина. Рядом авторов показаны большие потребности в витаминах у стерильных животных по сравнению с обычными (Wostman

е. а. 1963). При переводе в нестерильные условия безмикробных цыплят дефицит витамина К быстро исчезал без введения его в рацион (Luskey, 1959). На диете, лишенной витамина К, стерильные крысы заболели тяжелой гипотромбинемией, не выявленной у обычных животных на той же диете. При переводе стерильных животных в нестерильные условия или добавлении в рацион витамина К больные крысы быстро выздоравливали (Gustaffson e. a., 1962). В опытах на собаках показана способность кишечной флоры синтезировать значительное количество тиамин и пиридоксин, причем синтезированные витамины всасывались толстым кишечником (И. Б. Куваева и др., 1965).

Резюмируя этот раздел, следует подчеркнуть безусловную роль кишечной микрофлоры в пищеварении и витаминном балансе макроорганизма. Тем не менее в соответствии с идеями И. И. Мечникова на современных экспериментальных моделях на стерильных животных показана сложность взаимодействия микрофлоры с организмом хозяина, зависимость от ряда внешних условий этого взаимодействия и наличия как полезных, так и вредных воздействий микрофлоры на макроорганизм на метаболическом уровне.

Роль нормальной микрофлоры в создании общего иммунитета

Использование стерильных (безмикробных) и гнотозных животных оказалось весьма полезным для выяснения различий между так называемой генуинной (конститутивной), естественной резистентностью животных и адаптационным иммунитетом, связанным со встречей с антигенным раздражителем. На этой модели получены данные, противоречащие гипотезе о «спонтанном» образовании нормальных антител (Sterzl, 1966)¹.

В связи с этим модель безмикробных животных оказалась также весьма полезной для оценки роли нормальной флоры в создании общего иммунитета. Наиболее известная особенность безмикробных животных — это недоразвитие лимфатической ткани, особенно пищеварительного тракта — пейеровых бляшек, мезентериальных и плеоцекальных лимфатических узлов (Miyakawa, 1966)¹.

¹ См. сноску на стр. 28.

Интересно, что даже у нормальных животных, содержащихся на стерильном корме, меняется видовой состав микрофлоры кишечника (при относительно неизменном общем количестве микробов) и уменьшается масса лимфоидных органов (О. В. Чахава и др. 1972; Bengson e. a., 1968). Это свидетельствует, с нашей точки зрения, о необходимости поступления извне микроорганизмов для поддержания нормального состава естественных микробных ассоциаций. Так, при длительной изоляции людей в замкнутых пространствах также наблюдали обеднение видového состава микрофлоры (Gale e. a., 1966)¹.

Недоразвитие лимфоидных органов у безмикробных животных выражается не только в уменьшении их массы, но что важнее, в функциональной их неполноценности: количество реактивных плазматических центров у таких животных резко снижено.

В опытах О. В. Чахавы (1972) на стерильных морских свинках было отмечено снижение массы лимфатических узлов этих животных в несколько раз, а количества центров размножения в лимфатических узлах в сравнении с контрольными показателями — в десятки раз.

Связь созревания лимфоидной ткани именно с антигенным раздражением микрофлоры очевидна из результатов сравнительного изучения этих процессов у животных, в различной степени изолированных от микроорганизмов. Установлена известная корреляция между недоразвитием лимфоидной ткани и степенью обеднения микрофлоры животных (О. В. Чахава и др., 1970). Значение антигенного стимула для развития иммунокомпетентных клеток лимфоидной ткани очевидно также из данных Miyakawa (1959), по которым в лимфатических узлах стерильных морских свинок появляются выраженные центры размножения после моноконтаминации стафилококками. Однако в опытах О. В. Чахавы с соавторами (1970) лимфатические узлы у подопытных животных оставались недоразвитыми, несмотря на появление активных центров и увеличение глобулинпродуцирующих клеток после моноконтаминации белым стафилококком, размножившимся до максимального уровня в кишечнике. Быть может, для полноценного развития лимфоид-

¹ См. сноску на стр. 28.

ной ткани важно не количество присутствующих бактерий, а разнообразие антигенных стимулов. Установлено, что антигенное стимулирование для развития лимфоидной ткани могут оказывать не только живые бактерии, но и убитые и растворимые антигены (Luckey, 1966)¹. Показана статистически достоверная гипертрофия надпочечников и повышение уровня кортикостероидов в организме безмикробных животных. С последним связывают усиление недоразвития лимфатической ткани у этих животных (О. В. Чахава, 1972).

Что касается других клеточных защитных факторов, то многие исследователи указывают на низкое содержание лейкоцитов в крови безмикробных животных, особенно за счет уменьшения полиморфноядерных элементов. При переводе животных в обычную среду количество нейтрофилов быстро восстанавливается (Boggs e. a., 1967). В культуре гистиоцитов от безмикробных животных наблюдается замедление процесса их дифференцировки с трансформацией в макрофаги (О. В. Чахава, 1972). Поглотительная функция макрофагов не претерпевает значительных изменений в отсутствие микробной флоры, тем не менее последняя, по-видимому, стимулирует внутриклеточное переваривание, резорбцию антигенов, ускоряет таким образом иммунологический ответ (Heinz e. a., 1966; Horowitz, 1966)¹. Важно подчеркнуть, что стимулирование функции макрофагов не носит генерализованного характера, а связано с местами, заселенными микробами. Это, с нашей точки зрения, указывает на непосредственное участие микрофлоры в указанном эффекте. Можно предположить участие в стимуляции защитной функции клеточных элементов таких ферментов, как нейраминидаза, продуцируемая представителями нормальной флоры. Такой стимулирующий эффект нейраминидазы показан в культуре человеческих лимфоцитов (Etheredge e. a., 1971) и культуре макрофагов (Ю. В. Вертиев, 1972). Следует указать, что нейраминидаза, по-видимому, не влияет на функции поглощения макрофагов, а усиливает процесс переваривания (Ю. В. Вертиев, 1972), что соответствует данным о роли микрофлоры в формировании нормально функционирующих макрофагов.

¹ См. сноску на стр. 28.

Недоразвитие и снижение функциональной активности лимфоидной ткани у безмикробных животных, естественно, отражается на состоянии и гуморальных факторов иммунитета у этих животных.

Многими исследователями показано снижение уровня иммуноглобулиновой фракции (γ - и β -глобулинов) в сыворотках стерильных животных (Miyakawa, 1966; Phillips, 1966; Hogowitz, 1966)¹.

Чрезвычайно интересны полученные недавно данные, касающиеся значения микрофлоры для функционирования сывороточной IgA-системы. Изучение уровней иммуноглобулинов у интактных безмикробных мышей и иммунизированных или (и) контаминированных показало низкий уровень сывороточных антител IgG₁- и G₂-типа и отсутствие IgA-антител у интактных безмикробных животных. После иммунизации или контаминации уровень антител первых двух типов резко возрастал, тогда как IgA-антитела не появлялись в сыворотке после иммунизации и определялись у контаминированных животных только через 2 мес (Benveniste e. a., 1971).

Важно заметить, что у безмикробных мышей обнаруживали в селезенке, кишечнике и слюнных железах наличие IgA-антител, что указывает на функционирование местной IgA-системы (на lamina propria). Очевидна независимость этой системы от сывороточной, что опровергает предположение о том, что тканевые IgA-глобулины представляют собой глобулины, продуцируемые в селезенке и поступающие затем в просвет кишки. Напротив, полученные данные позволяют заключить, что основным источником сывороточных антител является слизистая оболочка кишечника (Nash, Heremans, 1972).

Известно, что сывороточные глобулины IgA-типа относятся к глобулинам 7S с молекулярным весом 160 000. «Местные» антитела представляют 2 молекулы 7S глобулина, объединенные 4S белком, секреторным «кусочком» (piece) или компонентом, оказывающим защитное действие против протеаз. «Местные» глобулины—11,4 и 11,6S с молекулярным весом 390 000 (Steward, 1971), синтезируются лимфоидным аппаратом слизистой кишки (Cripps e. a., 1974).

¹ См. сноску на стр. 28.

Из приведенных данных становится очевидным, что в отличие от других глобулиновых систем сывороточная IgA-система нуждается в стимулирующем действии микрофлоры. По-видимому, последняя стимулирует кишечную лимфоэпителиальную систему, пролиферацию и дифференциацию ее клеток, что в свою очередь влияет на созревание сывороточной IgA-системы (Benveniste *et al.*, 1971a). Предполагают также, что нормальная кишечная микрофлора защищает местные антитела IgA-типа от разрушения путем снижения концентрации или активности энзимов (Fubara, Freter, 1972).

При изучении неспецифических гуморальных защитных факторов, содержание которых не претерпевает существенных изменений, в процессе иммунизации на безмикробных животных были получены одинаковые результаты. Так, стерильные и контрольные цыплята и крысы имели равные титры пропердина, по данным Wagner (1959), а Gustaffson с соавторами (1962) нашли незначительное снижение содержания комплемента и его C₁- и C₄-компонентов у безмикробных крыс.

Сохранение уровня комплемента у безмикробных животных объясняют тем, что синтез первого его компонента (C₁) осуществляется эпителиальными клетками тонкой кишки, которые не претерпевают существенных изменений у стерильных животных. Тем не менее на безмикробных морских свинках четко показано снижение бактерицидных свойств сыворотки (Tanami, 1966)¹, содержания гликопротеидов и лизоцима в сравнении с нормальными животными (О. В. Чахава, 1972).

У безмикробных крыс также показано понижение содержания лизоцима в сыворотке. Снижение уровня гликопротеидов и лизоцима в сыворотке безмикробных животных рассматривают в известной мере как следствие развивающегося у этих животных гиперкортицизма. С последним связывают, в частности, замедление дифференцировки гистиоцитов — макрофагов, являющихся основными продуцентами лизоцима. Интересно, что иммунизация вызывает появление антител у безмикробных животных, но не увеличивает содержания лизоцима (О. В. Чахава, 1972). Показана более высокая чувствительность стерильных крыс к внутрикожному заражению спорами *Bac. anthracis*, однако эта чувствитель-

¹ См. сноску на стр. 28.

ность не коррелировала с уровнем сывороточных иммуноглобулинов (Taylor e. a., 1961). Напротив, безмикробные мыши более устойчивы к эндотоксину, чем контрольные. По-видимому, повышение чувствительности у нормальных животных к эндотоксину связано с предварительной встречей с эндотоксином *E. coli*.

Однако важно отметить, что, несмотря на дефекты в защитных механизмах хозяина, лишенного нормальной микрофлоры, способность его иммунокомпетентных систем реагировать на антигенное раздражение и заражение обеспечивает сохранение способности давать острую воспалительную реакцию, а также иммунологический ответ. Отмечена лишь некоторая задержка во времени иммунологического ответа. Так, при введении бактерий или белка оба антигена у стерильных и обычных мышей поглощались макрофагами одинаково, но более быстрое их переваривание наблюдалось у нормальных животных (Horowitz, 1966¹; Heinz e. a., 1966). Однако стерильные животные давали хотя и более растянутый, но иногда и более высокий иммунологический ответ, чем нормальные животные (Heinz e. a., 1966). Отмечено и более длительное сохранение титров преципитинов у безмикробных животных (Horowitz, 1966)¹.

Таким образом, резюмируя этот раздел, следует заключить, что нормальная микрофлора играет важную роль в создании общего иммунитета у хозяина. Ее отсутствие вызывает ослабление как клеточных, так и гуморальных факторов иммунологической защиты, в основе которого лежат два механизма (О. В. Чахава, 1972): 1) первичный, вызванный отсутствием антигенного раздражения и других прямых воздействий, обуславливающих торможение созревания лимфоидной ткани, снижение переваривающей функции макрофагов и, как следствие, снижение уровня γ -глобулиновой фракции сыворотки; и 2) вторичный, опосредованный — через повышение функции коры надпочечников, которое в свою очередь ведет к дополнительному подавлению лимфоидной ткани, понижению содержания гликопротеидов и лизоцима в крови, замедленной дифференцировке макрофагов. Тем не менее стерильное животное, сохраняет способность давать иммунологический ответ, хотя и более растянутый во времени.

¹ См. сноску на стр. 28.

3. ПРОБЛЕМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ БАКТЕРИЙ В УСЛОВИЯХ МИКРОБНОГО ЦЕНОЗА

Синергизм и антагонизм

Постоянное сосуществование микроорганизмов самых различных видов в одних и тех же областях тела, особенно при таком тесном контакте, который существует в кишечнике, предполагает различные формы взаимодействий микробов на метаболическом и генетическом уровнях.

Этот раздел посвящен рассмотрению аспектов взаимодействия микробов на метаболическом уровне.

Опыты *in vitro* и наблюдения о взаимодействии микробов в живом организме свидетельствуют о наличии как синергических, так и антагонистических отношений между ними. Классическим примером микробного симбиоза является ассоциация между спираллами и *Fusobacterium fusiformis*.

Известно, что анаэробы можно выращивать на чашках не в анаэроstate при условии одновременного засева аэробных микроорганизмов. Последние снижают концентрацию кислорода среды, обеспечивая таким образом возможность размножения анаэробов. В соответствии с этим развитие раневых инфекций, вызываемых строгими анаэробами, более интенсивно происходит в загрязненных ранах с пышной аэробной флорой.

Широко известен феномен «сателлитизма», вторичного роста микробов с более высокими потребностями (гемофилов, например) вокруг колоний бактерий, синтезирующих нужное им вещество (стафилококк, фекальный стрептококк).

Совместный рост ауксотрофных микроорганизмов с разными потребностями в минимальной среде обозначен Davies как синтрофизм. Он описан для ауксотрофных мутантов бактерий и используется для дифференциации мутантов, нуждающихся в одних и тех же веществах, но заблокированных на разных этапах синтеза необходимого им метаболита (В. Д. Тимаков, В. Г. Петровская, 1958). Такой же синтрофизм, обеспечивающий рост на дефицитной среде, описан у естественных штаммов (лактобацилл, *Leuconostoc* и др.), нуждающихся в органических источниках азота и витаминах (Nurmikko, 1955).

Еще более многочисленны наблюдения (преимущественно *in vitro*), касающиеся антагонистических отношений между микроорганизмами как различных, так и родственных видов или даже между микробами, принадлежащими к одному и тому же виду.

В свете разбираемой нами проблемы — роли нормальной микрофлоры в жизнедеятельности макроорганизма — этот вид взаимодействия микробов рассматривается как один из важнейший механизмов, регулирующих и поддерживающих оптимальный состав микрофлоры, с одной стороны, и баланс флора ↔ хозяин, с другой. Так, Freter (1971), анализируя процесс возникновения кишечных инфекций, предполагает существование у макроорганизма двух механизмов защиты, контролирующих развитие инфекции: 1) местный, по-видимому, клеточно-гуморальный, и 2) общий, проявление антагонистических свойств микрофлоры.

Роль антител, препятствующих размножению патогенных бактерий на слизистой оболочке кишечника, продемонстрирована Freter в опытах заражения холерным вибрионом в изолированную петлю кишки в присутствии нормальных и иммунных антител. Через 3—4 ч смывы со слизистой оболочки гомогенизировали, и в них определяли наличие вибрионов. В смывах с нормальной сывороткой вибрионы не обнаруживались, а в присутствии иммунной сыворотки бактерии смывались. В опытах выращивания холерных вибрионов на срезах слизистой оболочки кишечника в присутствии нормальной и иммунной сывороток показано, что антитела препятствуют размножению микробов, хотя не исключается возможность также предотвращения их адсорбции на слизистой.

Интересно, что антибактериальный эффект имеет место только на слизистой: в просвете кишки вибрионы размножаются одинаково как в контроле, так и в опыте.

Роль антагонистических свойств микрофлоры в развитии устойчивости макроорганизма к инфекции очевидна из многочисленных наблюдений по возникновению эндогенных и экзогенных инфекций как осложнения антибиотикотерапии (Х. Х. Планельес, 1962), так и воспроизведения инфекций на предварительно обработанных антибиотиками естественно не чувствительных к возбудителю животных.

Известно, что полное голодание изменяет флору кишечника.

Группой американских исследователей была разработана модель дизентерийного энтероколита на морских свинках, предварительно голодавших 4 дня. Воспроизведение ряда кишечных инфекций на естественно не чувствительных животных осуществлено также с помощью предварительного удаления нормальной флоры введением антибиотиков.

Такую модель дизентерийной и холерной инфекций на морских свинках и мышах при обработке стрептомицином предложил Freter в 1965 г. (В. Д. Тимаков, В. Г. Петровская, 1972).

В опытах на мышах было показано, что предварительное введение (за 24 ч) *per os* стрептомицина в 100 000 раз увеличивает чувствительность животных к энтеральному заражению *Salm. enteritidis*. Установлена корреляция между величиной ЛД₅₀ штамма и количеством вводимого предварительно стрептомицина. Максимально эффективной была доза 50 мг стрептомицина: доза в 5 мг незначительно снижала ЛД₅₀, а 1 мг антибиотика не вызывал повышения чувствительности (Bohnhoff и др., 1954).

Аналогичные наблюдения имеются в отношении воспроизведения экспериментальной сальмонеллезной, а также коли-инфекции (Aschburner e. a., 1962; Raus e. a., 1963).

На X конгрессе микробиологов в Мехико Freter (1971) сообщил об «имплантации» разработанным им методом в кишечнике мышей *V. cholerae*, *Sh. flexneri*, *Salm. enteritidis*, *Ps. aeruginosa*, *Staph. aureus*, *Candida albicans*.

Важно подчеркнуть, что введенная одновременно кишечная палочка, резистентная к стрептомицину, полностью подавляет на этой модели приживление холерного вибриона, шигелл Флекснера, а также *Ps. aeruginosa* и *Staph. aureus*. Кишечная палочка не подавляла размножение *Candida albicans* и *Salm. enteritidis*. Автор не дает объяснения этому различию в поведении указанных микроорганизмов. Можно предположить, что причина «нечувствительности» к защитному действию кишечной палочки *Candida albicans* и *Salm. enteritidis* в том, что они приживляются в верхних отделах пищеварительного канала, а *E. coli* — в толстой кишке. В опытах

с холерным вибрионом, однако, автор получил большой эффект защиты от стрептомицинрезистентного штамма *E. coli*, чем даже от вакцинации.

В экспериментах с *Ps. aeruginosa* было также показано, что при заражении обработанных стрептомицином с последующим облучением мышей вакцинация не предотвращала гибели животных, тогда как резистентная к стрептомицину кишечная палочка оказывала защитный эффект. Даже у погибших животных *Ps. aeruginosa* в крови в этом случае не обнаруживались (Freter, 1971)¹. Наконец, безмикробные животные оказались более чувствительными, чем нормальные, к заражению рядом патогенных и условно патогенных бактерий. Воспроизведена экспериментальная дизентерийная инфекция на стерильных морских свинках (Formal e. a., 1961)¹, а также дизентерийная и холерная инфекции на стерильных мышах, причем предварительное введение *E. coli* и энтерококков *per os* защищало животных от заражения (Sasaki, Ohnishi, 1970). В опытах с кишечной палочкой показано, что уже через 48 ч в организме животных не обнаруживают введенных дизентерийных бактерий (Lev, 1961)¹.

Известно, что молодые животные разных видов болеют энтеритами, вызываемыми кишечными палочками различных серотипов. Важно подчеркнуть, что для каждого вида животных характерны свои серотипы возбудителя (Taylor, 1962)¹. Показано, что гнотобионтные новорожденные поросята оказываются чувствительными к заражению кишечными палочками, выделенными даже от кошки, собаки и быка (Meuer e. a., 1971). На гнотобионтных животных показано, что контаминация *Bac. subtilis* может вызвать понос; воспалительные изменения наблюдаются у стерильных морских свинок, моноконтаминированных клостридиями (*Cl. difficile*). Некоторые штаммы кишечной палочки, безвредные для обычных морских свинок, вызывают смертельную септицемию у безмикробных морских свинок (Tanami 1966)². У безмикробных цыплят, в отличие от нормальных, введение *Candida albicans* ведет к поражению зоба (Phillips, 1966)² и т. д.

¹ См. в кн.: В. Г. Петровская. Проблема вирулентности бактерий. Л., 1967.

² См. сноску на стр. 28.

Следует сказать, что генез повышения чувствительности к заражению и возникновение ауто- и суперинфекции у людей и животных с измененной под влиянием того или иного фактора (голодание, антибиотики, радиация) микрофлорой сложен. Как мы указывали ранее, бывает трудно отдифференцировать прямое влияние микрофлоры от опосредованного, от изменения в состоянии самого макроорганизма.

Так, показано, что голодание вызывает гистологические изменения в кишечнике животных (La Vec e. a., 1961)¹, а не только влияет на микрофлору. Антибиотики могут вызывать слущивание и некроз эпителия слизистых оболочек, снижают барьерно-фиксирующую функцию лимфатических узлов, ретикулоэндотелиальной системы, подавляют фагоцитарную способность и таким образом могут способствовать возникновению суперинфекций (Х. Х. Планельес, 1962). Тем не менее во всех описанных выше случаях исследователи справедливо связывали наблюдаемые явления в значительной мере с нарушением защитной роли микрофлоры, исключением ее антагонистических свойств.

Мы не будем приводить огромной литературы по антагонизму микробов. Она проанализирована в обзорах Alexander (1971), в монографии Waksman (1947). В монографии Л. Г. Перетца (1955) имеются специальные разделы, посвященные антагонистическому действию на патогенных бактерий представителей нормальной флоры кишечника, носа, миндалин и пр. Выраженной антагонистической активностью в отношении *E. coli*, шигелл Ньюкасла, золотистого стафилококка обладают штаммы лактобацилл разных видов, выделяемых из полости рта и влагалища, с которыми связывают защитный эффект (А. А. Ленцнер, 1972)².

Антагонистическая активность лактобацилл неодинакова у разных видов и штаммов. Наиболее активны представители видов *L. casei*, *L. buchneri*, *L. fermenti*, *L. plantarum* (В. И. Суденко, 1964; А. А. Ленцнер, 1972). Среди штаммов одного и того же вида антагонистическими свойствами обладают от 3—7% (Rašić, Mitič, 1963) до 42,5% (В. И. Суденко, 1964) культур. Показано, что *L. casei* даже в соотношении 1 : 50 ока-

¹ См. сноску на стр. 42.

² См. сноску на стр. 23.

зывает выраженный бактерицидный эффект в течение 24 ч. При совместном культивировании шигеллы гибнут уже через 5 ч, к 24 ч не высеваются и энтеропатогенные штаммы *E. coli* и стафилококки. Более устойчивы фекальные стрептококки (Н. Б. Тарасова, 1969; А. А. Ленцнер, 1972)¹. Антагонистическими свойствами обладают и бифидобактерии (Г. И. Гончарова, 1968), а также микококки, выделяемые из молозива рожениц и молока родильниц, из полости рта и мекония новорожденных. Микококки являются сильными продуцентами перекиси водорода, с чем связывают их антагонистическую активность. Показан подавляющий эффект этих микроорганизмов в отношении шигелл, сальмонелл и дифтерийных бактерий. На модели дифтерии глаза продемонстрировано их действие и *in vivo* (М. Л. Горбунова, 1970).

Следует сказать, что подавляющее большинство работ по бактериальному антагонизму было посвящено изучению парного взаимодействия бактерий *in vitro* в жидких средах или на плотных.

Совершенно очевидно, что результаты многих работ неприменимы к естественным условиям, так как присутствие других бактерий многочисленных нормальных микробных ассоциаций может резко изменить эффект изучаемого взаимодействия. Кроме того, еще в старых работах показана зависимость судьбы бактерий в смешанных популяциях от относительной их концентрации, состава среды и условий выращивания. При сравнении двух видов микробов в переменных условиях в одном случае первый будет подавлять размножение второго, в другом — первый сам окажется жертвой антагонистического роста партнера (Ф. Ф. Семикоз, 1941; И. Г. Шиллер, 1952, и др.)². То же явление показано *in vivo* (Freter, 1974).

Результаты опытов в жидких средах при стационарном выращивании могут быть искажены истощением среды, накоплением продуктов метаболизма, которые в такой степени не накапливаются в условиях организма.

В последнее время делаются попытки приблизить опыты изучения смешанных культур в условиях проточного культивирования, более близких к естественным (Freter, 1962¹; Ozawa, 1966). Freter (1971) сконструиро-

¹ См. сноску на стр. 23.

² См. сноску на стр. 42.

вал аппарат, в котором вырастил ряд анаэробных и аэробных видов микроорганизмов, выделенных из фецев мышей. Полученная смесь быстро восстанавливала нормальную флору стерильных животных, приводила к уменьшению до нормальных размеров их слепой кишки, нормализации структуры слизистой оболочки кишечника и т. д.

Тем не менее наблюдения, сделанные в опытах *in vitro*, подтверждаются при наблюдении феноменов *in vivo*.

Известно, что антагонистическое действие лактобацилл особенно выражено в присутствии молочной кислоты. В опытах на животных показано, что *Ristella* элиминируется из желудочного тракта мышей в присутствии лактобацилл только при добавлении лактозы в диету (Ducluzeau e. a., 1971).

Безусловно, наибольший интерес представляют результаты изучения взаимодействия различных микроорганизмов *in vivo*. И в этом случае опыты на гнотобионтах оказались чрезвычайно плодотворными. Сочетание экспериментов *in vitro* и *in vivo* позволяет анализировать и механизмы антагонистического действия микробов, еще очень плохо изученные.

Имеющаяся информация дает основание для условного разделения двух типов такого антагонизма: 1) между организмами разных родов и видов; 2) между близкородственными видами и микроорганизмами, принадлежащими к одному виду.

В настоящее время общепризнано (Л. Л. Перетц, 1955; Waksman, 1946; Rosebury, 1962), что бактерии могут угнетать рост других видов за счет более высокого биологического потенциала (более высокой скорости размножения, достижения М-концентрации, более короткой lag-фазы за счет конкуренции за источники питания — Ozawa, 1966; Freter, 1974) путем изменения рН или окислительно-восстановительного потенциала среды, что создает условия, неблагоприятные для размножения бактерий другого вида. Подавление микроорганизмов других видов может осуществляться также благодаря продукции метаболитов, являющихся для них токсичными: спирты, перекись водорода и молочная кислота, жирные кислоты и т. д. (М. Л. Горбунова, 1970; Bohnhoff e. a., 1964; Hentges, 1967, и др.). По-видимому, один и тот же вид микроорганизмов подав-

ляет микробы разных видов с помощью различных механизмов. При антагонистической активности кишечных бактерий особое значение придается образованию жирных кислот с короткой цепью. Показано *in vitro* выраженное антагонистическое действие на *Ps. aeruginosa* пропионовой, масляной, уксусной и муравьиной кислот, а также кишечного содержимого нормальных мышей. В последнем были обнаружены уксусная и масляная кислоты в концентрациях, подавляющих размножение *Ps. aeruginosa in vitro* (Levison, 1973). Однако в настоящее время полагают, что жирные кислоты не единственный фактор, подавляющий бактериальные популяции в кишечнике (Freter, Abrams, 1972).

Наиболее интересные результаты, касающиеся механизмов взаимодействия между различными видами микроорганизмов, получены в опытах на гнотобионтах или животных с микрофлорой, подавленной антибиотиками, в сравнении с нормальными животными.

Известно, что лактобациллы оказывают ингибиторный эффект на энтеробактерии, сапрофитические микробактерии, грибы и другие организмы.

Показано, что *Lact. bifidus* подавляет размножение *E. coli* в кишечнике стерильных и обычных крыс путем снижения рН среды (Waiser, 1965). Механизмы этого действия связывают с продукцией лактобациллами молочной кислоты на уровне слепой кишки. Подавление лактобациллами других организмов связывают с продукцией перекиси водорода (М. Л. Горбунова, 1970).

С продукцией перекиси водорода связывают антагонистический эффект стрептококков (энтерококков) и микробов, выделенных из полости рта, кишечника, верхних дыхательных путей, наружных половых органов, в отношении многих микроорганизмов. Этот эффект подавляется каталазой (М. Л. Горбунова, 1970).

Ингибиторное действие *Pseudomonas* приписывают антибиотическим веществам, в частности пиоцианазе, подавляющей холерный вибрион, дизентерийные бактерии, сальмонеллы, коринебактерии, пастереллы и др.

Полагают, что и лактобактерии продуцируют какие-то специфические термостабильные бактерицидные вещества. Они не разрушаются даже при кипячении и проходят через бактериальные фильтры (В. М. Богданов, 1961).

Энтеробактерии, в частности кишечная палочка, подавляют как микроорганизмы, принадлежащие к другим семействам и родам, так и виды внутри семейства *Enterobacteriaceae*. Размножение кишечной палочки в свою очередь может ограничиваться бактериями рода *Bacteroides* (Mata e. a., 1971; Lee e. a., 1972).

Антагонизм кишечной палочки в отношении шигелл связывают с конкуренцией за источники углерода, которые могут быть использованы при сниженном окислительно-восстановительном потенциале, характерном для кишечного тракта (Freter, 1971). Защитное действие после предварительного введения кишечной палочки стерильным или обработанным стрептомицином животным, с нашей точки зрения, может быть обусловлено чисто механическим препятствием пенетрации, так как показана способность колиподобной флоры и энтерококка к образованию колоний на эпителиальном слое слизистой оболочки (Savage e. a., 1968).

Интересное взаимоотношение между различными видами микроорганизмов было прослежено Тапати (1966)¹ в кишечнике стерильных и обычных морских свинок, а также животных с моно- и дифлорой. Автором был выделен штамм *E. coli* M₁ (O₁₀₄), вызывающий геморрагический энтерит у стерильных свинок, но безвредный для нормальных. При одновременном заражении другим штаммом кишечной палочки типа F₆, безвредным даже для стерильных морских свинок, эффект зависел от соотношения бактерий: при равных количествах наблюдалось быстрое вытеснение «безвредного» штамма F₆ — у животных возникал энтерит с летальным исходом; в случае избытка F₆ мыши не болели, а «патогенный» штамм элиминировался в течение 4 дней. Объяснения описанным наблюдениям авторы не дают.

В соответствии с нашей концепцией (В. Г. Петровская, 1972) было бы интересно уточнить биологические характеристики сравниваемых штаммов по известным тестам на энтеропатогенность, а также выяснить наличие или отсутствие *pil*, факторов распространения, т. е. наличие признаков, которые могут обеспечить условно патогенным бактериям возможность приживания. Представляется вероятным, что штамм M₁ продуцирует энтеротоксин, но слабо инвазивен и способен прижи-

¹ См. сноску на стр. 28.

виться только в кишечнике стерильных животных. При равных соотношениях с другим, нетоксигенным штаммом, по-видимому, продукция энтеротоксина сообщает ему известные преимущества. Преобладание же нетоксигенной культуры делает штамм M_1 «неконкурентоспособным» при слабых его инвазивных свойствах. Тот же штамм M_1 при одновременном введении с *L. bifidus* также вытеснялся; мыши при этом выживали.

Интересно, что патогенность штамма M_1 не проявлялась при совместном заражении с фекальным стрептококком, несмотря на отсутствие подавления размножения. Эти данные очень экзотичны в отношении доказательств защитной роли нормальной флоры, но, с другой стороны, подтверждают сложность механизма этого явления. В случае с фекальным стрептококком может иметь место опосредованное влияние, возможно, путем стимулирования защитных свойств макроорганизма (Тапати, 1966)¹. В опытах интратестикулярного введения *E. coli* 0111, B_4 и лактобацилл показано, что защитный эффект от патогенного действия эшерихий наблюдается только в случае, если лактобациллы вводили за 24 ч до введения патогенного штамма. При одновременном введении культур развивалось поражение, равное контрольному (Э. М. Тюри и др., 1972)².

Защитная роль «нормальной» кишечной палочки в отношении *Cand. albicans*, вызывающей у безмикробных цыплят поражение зоба, была продемонстрирована Phillips (1966)¹. Фекальный стрептококк в этих опытах не обладал защитным свойством. Однако не удалось выяснить механизм защитного действия кишечной палочки; связь рН содержимого зоба была неясна. В этих экспериментах также была продемонстрирована сложность микробного взаимодействия в живом организме. При содержании безмикробных и нормальных животных на стерильной диете заражение *Cand. albicans* приводило, наоборот, к гибели нормальных животных, а безмикробные оказались устойчивее к инвазии дрожжевыми формами возбудителя; обнаруживались лишь гистологические признаки обычного поражения эпителия зоба. Синергическое действие микробов, необходимость «соучастия» кишечных бактерий в иницировании инфекционного процесса показаны также на модели без-

¹ См. сноску на стр. 23.

² См. сноску на стр. 28.

микробных морских свинок в сравнении с обычными. Первые оказались устойчивыми к интрацекальному введению *Entamoeba histolytica*; у вторых возникало язвенное поражение кишечника. Такой же процесс развивался у монофлорных свинок, содержащих *E. coli*, *Aerobacter aerogenes* или *Bac. subtilis*. Вероятно, для заражения энтамебой требуется какая-то сенсibilизация бактериальными продуктами.

Сложность процесса взаимодействия бактерий в естественных популяциях и значение сбалансированного состава микрофлоры и для осуществления защитного действия очевидно из данных Maier и Hentges (1972).

Как указывалось выше, заражение шигеллами стерильных животных ведет к длительному персистенции бактерий. Опыты предварительной моноконтаминации бифидобактериями, бактероидами, энтерококками и *E. coli* показали, что только *E. coli* активно подавляет размножение шигелл. Парадоксальным было то, что элиминацию шигелл обеспечивала лишь диконтаминация *E. coli* и бактероидами, хотя бактероиды — антагонисты кишечной палочки. Показано, что только введение коллекции микроорганизмов облигатной флоры способно перевести стерильных животных в «нормальное» состояние (Freter, Abrams, 1972).

Интересны наблюдения за судьбой микроорганизмов различных видов — сальмонелл, с одной стороны, и протей, *Pseudomonas* и стрептококков, являющихся представителями нормальной флоры — с другой, на моно-, ди- и триконтаминированных мухах-гнотобионтах на различных стадиях их развития. Патогенные сальмонеллы (*S. enteritidis*, *S. typhimurium*) с переходом личинки контрольных насекомых во взрослое состояние исчезают из кишечника, тогда как нормальная флора сохраняется. У безмикробных мух патогенные сальмонеллы сохраняются в течение всего жизненного цикла. Сохраняются они и у насекомых моноконтаминированных штаммами *E. coli* как неколициногенными, так и колициногенными. Резко подавляет размножение сальмонелл протей (соотношение 1:11 500 при контрольном высеве). Интересно, что в бульоне соотношение в популяции всего 1:20, что предполагает участие макроорганизма во взаимодействии микробов *in vivo*. Антагонистическое действие протей связывают с его большей кислотоустойчивостью (что важно, так как pH среднего

отрезка кишечника у мух низкая) и более высоким биологическим потенциалом (Greenberg, 1966)¹. Сложность процессов взаимодействия бактерий *in vivo* и участие макроорганизма очевидно из данных Ducluzeau и Raibaud (1974). Было показано, что при длительном приживлении в кишечнике стерильных животных дизентерийных бактерий формируется популяция, резистентная к антагонистическому действию *E. coli*, однако *in vitro* эта популяция подавляется кишечной палочкой так же, как и исходная.

Внутривидовой антагонизм — явление не менее сложное, чем межвидовой. В основе антагонизма между штаммами одного и того же вида может лежать прежде всего различие в их биологическом потенциале — величине lag-фазы, скорости размножения, степени энзиматической активности, устойчивости к действию внешних факторов и т. д. Кроме того, известен антагонизм, обусловленный продукцией антибиотических веществ, названных бактериоцинами. Антибиотические вещества — бактериоцины, продуцируемые различными видами микроорганизмов, отличаются от антибиотиков обычного типа своим специфическим действием на бактерии того же или родственных видов, необходимостью наличия специальных рецепторов на поверхности бактериальной клетки для их адсорбции, внехромосомным характером генетических факторов, их контролирующих. Как известно, антибиотики такого типа впервые были обнаружены у энтеробактерий и названы колицинами. Обнаруженные позже аналогичные вещества, продуцируемые микроорганизмами других типов, получили название бактериоцинов. Читатель найдет исчерпывающие сведения о природе этих веществ, механизме их действия, генетическом контроле в монографиях Д. Г. Кудлай и В. Г. Лиходеда (1966), Reeves (1972). Анализ возможного значения этих веществ как факторов патогенности или факторов защиты у представителей нормальной флоры представлен также в монографиях Д. Г. Кудлай и В. Г. Лиходеда (1966), В. Г. Петровской (1967), В. Д. Тимакова и В. Г. Петровской (1972).

Мы полагаем, что до настоящего времени нет убедительных доказательств их роли при взаимодействии

¹ См. сноску на стр. 28.

бактерий в естественных условиях. Имеются данные, свидетельствующие о неправомерности переноса результатов изучения взаимодействия штаммов *in vitro* на возможный результат их взаимодействия *in vivo*. Так, Hentges и Freter (1962), сравнив поведение штамма *Sh. flexneri* с каждым представителем 22 обычно обнаруживаемых в кишечнике человека бактериальных видов (среди них были и колициногенные штаммы) в кишечнике мышей с результатами изучения различными методами антагонизма двух культур *in vitro*, продемонстрировали отсутствие корреляции в полученных результатах. Как мы указывали выше, в опытах проточного культивирования бактериальных смесей можно будет получить большую вероятность достоверности такого вывода (Ozawa, 1966; Freter, 1971). В связи с этим Hösel (1958) полагает, что подбор того или иного штамма микробов для производства бактериального терапевтического препарата следует производить на основании их эффективности в условиях *in vivo* и в клинике, а не по результатам чашечно-пробирочных тестов.

С нашей точки зрения, общим недостатком почти всех работ, в которых сравнивались колициногенные и неколициногенные штаммы, является использование в опытах генетически не родственных между собой культур.

Очевидно, что антагонистическая способность бактериальных штаммов складывается из ряда свойств — потенциала размножения, биохимической активности, продукции токсических веществ. Синтез колицина может быть лишь одним из этих параметров, вовсе не определяющим. Таким образом, представляется неправомерным заключение о значении колициногенности в отношении разных штаммов, для которых неизвестны другие характеристики. В связи с этим В. Г. Петровской и Н. В. Давыдовой (1966)¹ был осуществлен перенос ряда колициногенных факторов (см. следующую главу) на штамм *E. coli* M-17 Перетца, который широко применяется для приготовления лечебно-профилактического препарата — колибактерина в нашей стране. К сожалению, отсутствие удобного маркера для дифференциации донорских штаммов от штамма M-17 вынудило нас выделить предварительно из него резистентный к стрептомицину штамм, что обусловило удлинение lag-

¹ См. сноску на стр. 42.

фазы у мутанта, хотя выход бактерий и не отличался в сравнении с исходным штаммом, чувствительным к стрептомицину. В опытах *in vitro* была показана большая активность поликолициногенного варианта в сравнении с исходным штаммом и его более широкий спектр в отношении шигелл, гемолитических штаммов *E. coli* и др. (В. Г. Петровская, Н. В. Давыдова, 1966; Л. И. Юхименко, И. Н. Емельянов, 1968). Однако в опытах на обезьянах, проведенных С. А. Шагинян, поликолициногенный штамм в сравнении с исходным преимущества не показал.

Резюмируя раздел в целом, следует подчеркнуть безусловное значение нормальной флоры и в частности ее антагонистических свойств. Последние могут рассматриваться, с одной стороны, как факторы защиты макроорганизма от инфекции, с другой — как факторы, регулирующие состав самой нормальной флоры. Следует признать, что механизм антагонистических отношений у микроорганизмов изучен весьма недостаточно. В связи с этим представляются перспективными исследования на гнотобионтах, а для оценки того или иного фактора — использование генетически связанных бактериальных штаммов.

Генетический обмен

Как известно, крупнейшие достижения современной генетики и молекулярной биологии — открытие материнских основ наследственности, расшифровка структуры ДНК и генетического кода, связаны с исследованиями, проводимыми на микроорганизмах. Последние благодаря относительно короткому жизненному циклу, множественности образующихся популяций являются удобным объектом для изучения тонких механизмов, обеспечивающих сохранение наследственной информации, ее изменение и передачу.

В настоящее время обнаружено основных 3 способа передачи генетической информации у микроорганизмов: трансформация, трансдукция и конъюгация.

При трансформации передача наследственных признаков осуществляется при участии выделенной из бактерий-доноров ДНК; при трансдукции фрагменты донорской ДНК переносятся частицами трансдуцирующих фагов; при конъюгации предусматривается непосред-

венный контакт клеток донора и реципиента и поступление через образующиеся конъюгационные каналы различной длины участков хромосомы донора.

В задачу настоящей монографии не входит описание генетических феноменов у микроорганизмов (читатель найдет его в известных монографиях Ф. Жакоба и Э. Вольмана, 1962; У. Хейса, 1965; В. Брауна, 1968), а лишь анализ материалов, которые могли бы ответить на вопрос, существует ли генетический обмен у микроорганизмов в естественных условиях.

Тесный контакт значительного количества микроорганизмов многочисленных видов на различных участках и в полостях организма человека и животных, особенно в толстой кишке, позволяет допустить не только их влияние друг на друга на метаболическом уровне (синергизм и антагонизм), но и возможность генетического обмена между ними. Представляются весьма интересными сведения о возможности обмена между представителями нормальной флоры, между ними и патогенными бактериями, как и между различными штаммами патогенных бактерий. Доказательства такой возможности получены двумя путями: в экспериментах по воспроизведению различных видов генетического обмена *in vivo* и выделению штаммов из естественных источников, которые могут быть расценены как «рекомбинантные».

Воспроизведение в экспериментальных условиях генетического обмена *in vivo*. Трансформация. Как известно, явление трансформации было открыто Griffith (1928) на модели пневмококков именно в опытах *in vivo*. Griffith показал возможность превращения R-формы пневмококков типа II, лишенной капсулы, в капсульную вирулентную форму при подкожном введении мышам смеси малого количества R-бактерий и большого количества клеток капсульного вирулентного штамма, убитых нагреванием.

Как известно, опыты Griffith были воспроизведены *in vivo* с успехом как в опытах гомологичной трансформации, так и гетерологичной (превращение R-клеток типа II в S-клетки типа III, I или IV). Воспроизведение же трансформации *in vitro* удалось не сразу, и только применение специфических анти-R-сывороток, подавлявших размножение R-клеток и создававших селективные преимущества для образующихся S-трансформантов, позволило их выявить *in vitro* (Dawson, 1931).

В свете современных данных очевидно, что при необходимости определенного состояния компетентности клеток реципиентов для воспроизведения трансформации и относительно низкой частоте трансформации, не превышающей 5% в популяции, состоящей почти полностью из компетентных клеток (Braun, 1968), успех Griffith был определен именно тем, что изучалось изменение свойств патогенных бактерий в условиях чувствительного организма. Возникающим с низкой частотой вирулентным трансформантам обеспечивались «автоматически» селективные преимущества и положительный результат регистрировался по гибели соответствующих животных.

Как известно, со времени открытия Avery, MacLeod и Macarty (1944) природы трансформирующего фактора трансформация *in vitro* проводилась, как правило, с выделенными очищенными препаратами ДНК. Тем не менее появились наблюдения о возможности воспроизведения «спонтанной» трансформации *in vitro*, связанной с естественным накоплением ДНК в культуральной жидкости при гибели клеток в процессе роста. Так, на пневмококках, отличающихся по ряду маркеров резистентности к антибактериальным агентам, показана высокая частота трансформации в смешанных культурах, причем продемонстрирован взаимный обмен генетическим материалом с рекомбинацией маркеров у трансформантов. Все эти наблюдения расценивались авторами как доказательство возможности «спонтанной» трансформации между живыми бактериями и в условиях *in vivo*. Такая трансформация была воспроизведена (с 5-кратным подтверждением) между живыми культурами пневмококков, введенным мышам внутрибрюшинно. В описанных опытах у 31% мышей, которым вводили 2 мало вирулентных штамма, выделены высоко вирулентные трансформанты (Ottolenghi, MacLeod, 1963). Недавно воспроизведена трансформация в организме человека при орошении слизистой оболочки глотки живыми культурами пневмококков, выделенных от людей (Ottolenghi-Nightingale, 1972).

Таким образом, различными авторами была воспроизведена трансформация *in vivo* как при использовании в качестве донорского материала убитых клеток, ДНК-содержащих, очищенных и неочищенных препаратов, так и в процессе смешанной инфекции. В процессе

трансформации *in vivo* была показана возможность передачи различных признаков — капсулообразования, М-протейна пневмококков, синтетической способности, устойчивости к лекарственным веществам и пр.

В заключение следует подчеркнуть, что хотя опыты *in vivo*, вплоть до трансформации при смешанной инфекции, в основном проведены на пневмококках, нет оснований отвергать возможность воспроизведения такого феномена с другими видами микроорганизмов.

Как известно, трансформация в опытах *in vitro* воспроизведена у стрептококков, стафилококков, нейссерий, бруцелл, — у *Bac. brevis*, *Bac. subtilis* и др. (Braun, 1968).

Как видно, многие из перечисленных видов микроорганизмов составляют нормальную микрофлору человека. Важно подчеркнуть, что трансформация, хотя и с более низкой частотой, осуществлена и между различными видами гемофильных бактерий, стрептококков, нейссерий, *bacillus*, а также между разными родами: стафилококками и стрептококками; стафилококками, стрептококками и пневмококками (Braun, 1968). В цитированной выше работе Ottolenghi-Nightingale (1972) представлены материалы, позволяющие предположить осуществление в организме человека трансформации между пневмококками и α -гемолитическими стрептококками.

Трансдукция и конверсия. Как указывалось, трансдукция представляет пример переноса генетического материала с помощью бактериофагов определенного типа. В этом случае фрагменты ДНК донора заключены и защищены белковой оболочкой трансдуцирующего вируса, и потому в отличие от трансформации на трансдукцию не оказывают влияния дезоксирибонуклеазы.

Как и при трансформации, при трансдукции могут быть переданы самые различные признаки — способность синтеза или утилизации органических веществ, устойчивость к антибиотикам, образование поверхностных антигенов и т. д. Естественно предположить возможность осуществления трансдукции и в условиях *in vivo*. Известна возможность выделения из кишечника, например, различных бактериофагов.

Убедительные доказательства воспроизведения трансдукции *in vivo* представил Velandopillai (1960). В опы-

тах были использованы различные штаммы сальмонелл (*S. paratyphi*, *B. chester*, *budapest*, *typhimurium*) и фаг Р₂₂. Была осуществлена трансдукция в живых куриных эмбрионах и при внутрибрюшинном введении мышам как смеси культур и фага, так и при раздельном (с интервалом в 5 ч) введении культур и лизата. В опытах на куриных эмбрионах трансдуктанты выделялись и из организма вылупившихся цыплят.

В последнее время значительный интерес к возможности генетического обмена у бактерий в естественных условиях возник в связи с широким распространением множественной лекарственной устойчивости у бактерий. Было установлено, что множественная лекарственная устойчивость у кишечных бактерий контролируется экстрахромосомными генетическими детерминантами, легко переносимыми при конъюгации как бактериям одного и того же вида, так и бактериям разных видов и родов. Причины широкого распространения в естественных условиях полирезистентности стафилококков оставались неясными, поскольку у последних не удалось воспроизвести переноса резистентности конъюгационным механизмом.

В 1965 г. Jarolmen, Bondi и Crowell успешно воспроизвели трансдукцию резистентности к тетрациклину *in vivo* в организме мышей. Использован стафилофаг 30, выращенный на штамме *St. aureus* фаготипа 80/81, выделенном от больного и устойчивом к пенициллину и к тетрациклину. Мышей заражали реципиентным штаммом стафилококка внутривенно по 0,2 мл бульонной 18-часовой культуры, а через 6 дней вводили фаг ($5 \cdot 10^{10}$). Следует отметить, что возникающие *in vivo* трансдуктанты, устойчивые к тетрациклину, не обладали селективными преимуществами и постепенно элиминировались из организма. Иные результаты были получены при параллельной обработке животных тетрациклином. В этой аранжировке опыта трансдукция отмечена у 40% животных, причем у некоторых мышей вся выделенная из почек популяция состояла из устойчивых к тетрациклину особей («абсолютная селекция»). Через 20 дней практически все мыши выделяли только устойчивые формы стафилококков (табл. 2).

Успешно воспроизведена «спонтанная» трансдукция устойчивости в эксперименте *in vivo* при смешанной стафилококковой инфекции (Novick, Morse, 1967). Извест-

но, что многие штаммы стафилококков, встречающихся в естественных условиях, являются лизогенными, причем выделяющиеся из них фаги обладают трансдуцирующими свойствами.

Таблица 2

Трансдукция резистентности к тетрациклину у стафилококков в организме мышей, обработанных тетрациклином (Jagolmen e. a., 1965)

Введение фага	Доза тетрациклина ¹ , мг	Мыши с осуществленной трансдукцией ²	Мыши, показавшие «абсолютную» селекцию
+	—	1/20	0/1
+	0,2	10/26	2/10
+	2,0	11/26	7/10
—	—	0/19	
—	2,0	0/25	

¹ Тетрациклин назначали через 24 ч после введения фага мышам, зараженным стафилококком; 7 раз тетрациклин в концентрации 0,2 или 2 мг вводили подкожно с 3—4-дневным интервалом.

² Число мышей с осуществленной трансдукцией из числа изученных.

В опытах были использованы лизогенные и для контроля нелизогенные маркированные штаммы стафилококков. Осуществлялась передача устойчивости от лизогенных доноров, несущих эписому, к реципиентам с хромосомной устойчивостью. Трансдукция резистентности имела место при различных интервалах (4 и 24 ч) между внутривенными инъекциями донора и реципиента. Число выделенных трансдуктантов колебалось от $3,0 \cdot 10^1$ до $3,6 \cdot 10^3$ и зависело в известной степени от концентрации, которой достигали штаммы донора и реципиента (10^4 — 10^8).

Как и в опытах Jagolmen с соавторами (1965), назначение антибиотиков оказывало резко выраженный селективный эффект: доля полирезистентных трансдуктантов в смешанной культуре при назначении антибиотиков была в 1000 раз больше, чем в контроле, а в некоторых случаях высеваемая популяция состояла полностью из резистентных форм.

Таким образом, как и в случае с трансформацией, воспроизведен генетический обмен *in vivo* не только с помощью выделенных трансдуцирующих фагов, но и «спонтанная» трансдукция при смешанной инфекции. Известно, что фаги участвуют еще в одном генетическом феномене. В отличие от трансдукции, при которой

фаг выступает как «переносчик» ДНК донора, конверсия (изменение антигенной структуры бактерий, переход из нетоксигенных в токсигенные) осуществляется при лизогенизации специфическими конвертирующими фагами, в геноме которых локализируются гены, ответственные за конверсию (В. Г. Петровская, Н. А. Невская, 1973; Barksdale, 1970). Конверсия представляет результат взаимодействия 2 геномов — умеренного фага и бактерии.

Вскоре после открытия Греетан явления фаговой конверсии токсигенности у *Corynebacterium diphtheriae* с помощью специфического умеренного фага, Hewitt (1954)¹ воспроизвел фаговую конверсию нетоксигенного штамма дифтерийных бактерий в токсигенный *in vivo* при подкожном введении морской свинке нетоксигенной культуры с очищенным вирусом, выделенным из токсигенного штамма. Это наблюдение было подтверждено с использованием классического фага В (Narbutowicz, 1955)¹. Конверсия нетоксигенных коринебактерий *in vivo* была воспроизведена и на экспериментальной модели дифтерии глаза, а также на куриных эмбрионах, весьма чувствительных к дифтерийному токсину: 70% эмбрионов опытной группы погибало в течение 4 дней. Антитоксическая сыворотка предотвращала гибель эмбрионов (Г. Г. Ежова, 1971).

Важно заметить, что среди широко распространенных нетоксигенных штаммов коринебактерий, выделенных от больных и носителей, большинство штаммов, принадлежащих к определенному фаготипу, были способны к конверсии (М. Д. Крылова, 1972).

Конъюгация. Известно, что опыты хромосомной рекомбинации проводятся при использовании донорских штаммов, несущих половой (F) фактор в интегрированном с хромосомой состоянии — Hf-штаммов — с высокой частотой передачи.

Как и в опытах трансформации, генетический обмен при конъюгации возможен между микроорганизмами различных видов, причем частота гетерологического обмена ниже частоты внутривидового и ограничивается в основном недостаточной степенью гомологии в тонкой структуре ДНК партнеров и наличием специфических генов-рестрикторов.

¹ См. сноску на стр. 42,

Впервые межвидовую генетическую рекомбинацию в кишечнике мышей, предварительно обработанных (для элиминации нормальной флоры и лучшего приживления) смесью антибиотиков, продемонстрировали между *E. coli* и *S. typhimurium* Schneider с соавторами (1961). Штаммы донора (10^9) и реципиента ($2 \cdot 10^{10}$) вводили *per os* последовательно с интервалом 24 ч. Уже через сутки из кишечника выделялись гибриды (10^3 — $10^4/0,01$ г фекалий). Результаты опытов варьировали от животного к животному, однако можно было отметить определенные тенденции. Отмечены селективные преимущества *in vivo* образующихся гибридов, их быстрое размножение в кишечнике (до 10^6 — $10^7/0,01$ г фекалий), а также обнаружены гибриды с более дальними маркерами, которые не передавались в опытах *in vitro*, что дает основание предположить возможность более интенсивного обмена генетическим материалом в условиях *in vivo*. Тем не менее нельзя не отметить и очень больших количеств вводимых бактерий-партнеров во всех опытах, хотя и не была изучена возможность рекомбинации при меньшем их количестве.

При введении также больших количеств бактерий Hfr и F⁻ *E. coli* K12 удалось осуществить внутривидовую рекомбинацию в кишечнике стерильных мышей, причем число рекомбинантов достигало 10^3 — $10^4/г$ содержимого слепой кишки. Но образующиеся гибриды не обладали, особыми селективными преимуществами и легко элиминировались из кишечника (Ducluzeau, Galinha, 1967).

Была воспроизведена генетическая рекомбинация между кишечной палочкой и шигеллами в мочевом пузыре морских свинок и кишечнике белых мышей (Stenzel, 1963). Однако в описанных опытах удалось передать в основном только проксимальный лактозный маркер. Так как для оценки вероятности генетического обмена *in vivo* весьма важно определить эффективность его в сравнении с пробирочными опытами, под нашим (В. Г. Петровская) руководством были поставлены эксперименты параллельно *in vivo* и *in vitro* с одними и теми же суспензиями бактериальных партнеров. В первых опытах скрещивание проводили в брюшной полости мышей, так как авирулентный штамм шигелл не приживлялся в кишечнике линейных мышей, обработанных антибиотиками.

Было показано, что рекомбинация шла эффективнее *in vivo*, чем *in vitro*: количество гибридов было значительно больше; реципиентам передавались большие участки хромосомы донора. Так как дальние маркеры в опытах *in vitro* не передавались, очевидно, в опытах на животных генетический обмен имел место именно *in vivo* (табл. 3).

Таблица 3

Сравнение эффективности межродовой рекомбинации в опытах *in vivo* и *in vitro*. Донор — *E. coli* K12 HfrC, реципиент — *Sh. flexneri* 2a (В. Г. Петровская, Р. Н. Киселев, Н. И. Блинова, 1968)

Условия опыта	Количество рекомбинантов в 1 мл при селекции по маркерам			
	lac	ara	rha	xyl
In vitro	1,5 · 10 ³	0	0	0
In vivo:	3,2 · 10 ²	0	0	0
а) брюшная полость мышей	3 · 10 ⁵	10 ⁴	2,9 · 10 ³	6,3 · 10 ²
б) кишечник	3 · 10 ⁴	3,4 · 10 ³	8 · 10 ¹	5 · 10 ¹
цыплят	5,5 · 10 ³	5,3 · 10 ²	0	0
	∞	∞	2,9 · 10 ³	2 · 10 ²

Примечание. lac, ara, rha, xyl — способность утилизировать соответственно лактозу, арабинозу, рамнозу или ксилозу, ∞ — неподсчитываемое количество.

Тем не менее для подтверждения сделанного наблюдения в более жестких условиях и более приближающихся к естественным были поставлены опыты, в которых конъюгация проводилась в стерильном кишечнике только что вылупившихся цыплят по методу Walton (1966). В этом случае взвеси 18-часовых культур донора и реципиента (с интервалом в 6 ч) вводили через канюлю в объеме 0,5 мл *per os*. На следующий день пробы фекасов отмывали и засеивали на селективные среды. И в этих опытах была показана большая интенсивность генетической передачи *in vivo* по сравнению с опытами *in vitro* (см. табл. 3).

Как и в опытах Schneider с соавторами (1960), эффективность гибридизации в организме разных животных могла быть разной. Распределение неселективных признаков среди гибридов, полученных *in vivo*, и типы выщепляющихся сегрегантов были аналогичны тем, которые наблюдались *in vitro*.

Отмечалась различная перекомбинация маркеров при сегрегации и выделение культур исходного типа шигелл Флекснера.

Как известно, с подобным явлением сталкиваются врачи микробиологи: пассирование свежевыделенных нетипичных дизентерийных культур в лабораторных условиях приводит иногда к выщеплению типичных шигелл.

При учете большей эффективности гибридизации *in vivo* В. Г. Петровской и Н. А. Невской (1973) удалось получить стабильный Hfg штамм шигелл Флекснера 2a в брюшной полости мышей.

Описана гибридизация между *E. coli* K12 Hfg C и штаммом *P. pestis* в организме мышей с образованием *lac*⁺-гибридов, которая не удавалась *in vitro* (П. И. Анисимов и др., 1968).

Таким образом, в ряде работ была воспроизведена *in vivo* генетическая рекомбинация как внутривидовая, так и межродовая, причем отмечена большая интенсивность передачи генетического материала в условиях *in vivo* в сравнении с наблюдаемой одновременно передачей *in vitro*.

Передача *in vivo* внехромосомных факторов наследственности у бактерий. Как указывалось выше, конъюгацией называется способ генетической передачи, осуществляемой при непосредственном контакте клеток. Возможность контакта клеток разной полярности и обеспечение последующей мобилизации хромосомы донора и ее передачи реципиентной клетке определяется наличием ДНК-содержащих структур в клетках доноров, экстрахромосомных детерминантов наследственности. К ним относятся так называемые половые (F), колициногенные (Col) факторы, R-факторы множественной лекарственной устойчивости и др. Экстрахромосомные факторы, называемые плазмидами, так же как и хромосома, состоят из кольцевых молекул двунитевой ДНК; их величина соответствует примерно 1/100 величины хромосомы. Если для F-факторов обеспечение возможности конъюгации является их основной функцией, то другие плазмиды определяют соответственно способность продуцировать колицины или сообщать клетке устойчивость к ряду лекарственных веществ. Последние обеспечивают главным образом свою собственную передачу и лишь при определенных усло-

виях — передачу хромосомных генов, чаще в системе так называемой высокой частоты передачи в условиях только что переданных и еще не репрессированных в клетке факторов (Reeves, 1972). В настоящее время описаны другие экстрахромосомные элементы, обеспечивающие конъюгацию и собственную передачу: Hly- и Ent-факторы, детерминирующие продукцию гемолизина и энтеротоксина соответственно (Smith, Halls, 1967, 1968), а также синтез антигенов K 88 и K 99 (Orskov, F. Orskov, 1966; Smith, Lingood, 1971) и некоторых других токсинов у *E. coli* (Smith, 1974). Доказан внехромосомный характер некоторых детерминантов, определяющих способность сбрасывать углеводы, разрушать алифатические и ароматические углеводороды, образовывать сероводород и др. Различают мелкие не-трансмиссивные (молекулярный вес — 4, 8, 6×10^6 дальтон) и крупные трансмиссивные плазмиды (молекулярный вес — 10^7 дальтон).

Генетические исследования показали, что трансмиссивные плазмиды состоят из 3 основных участков: участка, ответственного за репликацию (*rep*), регулирующего синтез половых ворсинок и конъюгационную передачу (*tra*), и участка, включающего гены, ответственные за «соматические» признаки (маркеры устойчивости, продукцию бактериоцинов, антигенов, токсинов и др.). По общему признанию, плазмиды не детерминируют каких-либо жизненно важных свойств бактериальной клетки. Тем не менее их наличие и распространение сообщает бактериальной популяции определенные преимущества в естественных условиях существования (устойчивость к лекарственным препаратам, защитным факторам макроорганизма и др.), что явствует из приведенного выше списка обнаруженных в настоящее время плазмид.

Важной особенностью плазмид является их способность к собственной передаче представителям довольно отдаленных видов и родов микроорганизмов в отличие от хромосомной рекомбинации, эффективность которой, как указывалось, лимитируется степенью гомологии ДНК партнеров и наличием генов-рестрикторов, а также способность к рекомбинации с другими плазмидами, бактериальной и фаговой ДНК, что ведет к образованию сложных плазмид, несущих разнообразное сочетание генов.

Обеспечение генетического обмена между микроорганизмами как одного и того же, так и разных видов, осуществление связи между различными маркерами при их одновременной передаче указывают на безусловное значение плазмид в эволюции микроорганизмов и представляют серьезную проблему в медицинском плане.

Внимание исследователей к проблеме генетического обмена у бактерий в естественных условиях чрезвычайно возросло в связи с обнаружением широкого распространения штаммов бактерий с множественной устойчивостью к антибиотикам и открытием трансмиссивного характера в опытах *in vitro* R-детерминантов.

Экспериментальная передача лекарственной устойчивости была воспроизведена *in vivo* различными авторами: в кишечнике собак между *E. coli* и *Shigella* (Mitsuhashi *et al.*, 1950), а также на людях-добровольцах (Kasuya, 1964). Однако в этих опытах недооценивался эффект предварительного назначения антибиотиков. Более тщательно были проведены опыты на мышах (Kasuya, 1964), причем часть из них — на стерильных животных. Эта модель, позволяющая избежать применения антибиотиков для подавления нормальной флоры, исключала возможность выделения устойчивых культур за счет селекции. В результате была показана легкость взаимной передачи резистентности между штаммами шигелл, эшерихий и клебсиелл при условии свободного размножения донора и реципиентов в кишечнике экспериментальных животных. Передача лекарственной устойчивости воспроизведена и в кишечнике нестерильных мышей, обработанных антибиотиками. Kasuya приблизительно оценивает частоту передачи лекарственной устойчивости в своих опытах *in vivo* 10^{-3} — 10^{-5} (в одном опыте частота достигла 10^{-2}) и сравнивает с данными частоты передачи *in vitro*. Так как по расчетам Nagada частота передачи *in vitro* была в пределах $10^{-4,5}$ — 10^{-6} , Kasuya заключает, что перенос R-факторов *in vivo* может быть достаточно интенсивным и иметь место в естественных условиях.

В кишечном тракте мышей, обработанных антибиотиками, был осуществлен перенос устойчивости от кишечной палочки сальмонеллам — *S. typhimurium*, *S. paratyphi* (Guinee, 1965, 1968). Интерес наблюдения заключался в том, что было показано значительное увеличение числа выделяемых от мышей полирезистентных штам-

мов *S. typhimurium* (Guinée, 1965) при добавлении в рацион мышей «терапевтических» и «профилактических» доз соответствующих антибиотиков. И использованные дозы антибиотиков примерно соответствовали тем, которые применяются на фермах для усиления роста молодых животных.

Автор делает заключение о возможности создания в этих условиях режима, благоприятного для обмена детерминантами множественной лекарственной устойчивости между кишечной палочкой и различными видами сальмонелл в кишечнике животных.

В опытах на добровольцах при введении маркированных резистентных и чувствительных штаммов показано, что прием антибиотиков приводил к появлению в содержимом кишечника большого количества микробов, несущих R-факторы (Anderson e. a., 1973).

Описан успешный перенос R-фактора от *E. coli* чумной палочке, а также между маркированными штаммами чумной палочки в брюшной полости мышей (П. И. Анисимов и др., 1968). Устойчивые варианты чумной палочки выделялись уже через сутки и обнаруживались в органах и крови погибших животных.

Таким образом, в настоящее время показана возможность осуществления передачи экстрахромосомных факторов лекарственной устойчивости в кишечнике ряда экспериментальных животных и даже людей. Перенос, как в опытах *in vitro*, возможен между различными видами и родами бактерий, причем назначение антибиотиков даже в небольших дозах значительно увеличивает высеваемость (хотя и не влияет на частоту переноса) устойчивых форм бактерий и длительность их выделения.

Возможность обмена Col-факторами *in vivo* предполагали В. Д. Тимаков с соавторами (1969), а также Stocker при обсуждении результатов колицинотипирования шигелл Зонне, выделенных в Шотландии (Gillies, 1965). Экспериментальное доказательство такой возможности представлено Р. Н. Киселевым (1967). В опытах, проведенных под нашим руководством (В. Г. Петровская), использована модель перорального заражения мышей, обработанных смесью антибиотиков. Воспроизведена передача колициногенности в кишечнике мышей как между бактериями одного и того же вида — *E. coli* × *E. coli*, так и между шигеллами и *E. coli*. Следует, однако,

отметить сравнительно быстрое исчезновение возникающих колициногенных вариантов из кишечника мышей.

Иные результаты были получены при использовании в качестве реципиента штамма *S. typhimurium*, для которого мыши являются естественными хозяевами, а также характерного для сальмонелл колициногенного фактора. В этом случае наблюдалось длительное выделение параллельно с реципиентными бактериями их колициногенных вариантов. Последние выделялись из крови и органов погибших животных.

Позже межродовая передача колициногенных факторов от *E. coli* к шигеллам Зонне была осуществлена на модели экспериментальной дизентерийной инфекции глаза морской свинки (В. Строков и др., 1973). В опытах *in vivo* (в кишечнике цыплят) воспроизведена передача гемолитической плазмиды (В. В. Сорокин и др., 1973).

На основании представленных в этом разделе данных следует сделать заключение прежде всего о том, что успешное воспроизведение генетического обмена у бактерий *in vivo* свидетельствует и даже доказывает принципиальную возможность осуществления подобных процессов в естественных условиях с помощью всех известных способов передачи генетической информации — конъюгации, трансдукции и трансформации.

Очевидна наибольшая вероятность передачи внехромосомных факторов наследственности.

Анализ полученных данных подчеркивает, что степень сохранения переданной информации зависит от меры селективных преимуществ, которые она сообщает популяции. Четко показано значение селективных агентов, способствующих отбору (таких, как антибиотики в случае передачи R-факторов).

Однако истинную возможность и частоту генетического обмена у бактерий в природе можно оценить по наблюдениям прямого выделения от человека и животных штаммов бактерий, которые могут быть расценены как «рекомбинантные», на чем мы остановимся в следующем разделе.

Генетический обмен у микроорганизмов в естественных условиях. Как известно, значительные затруднения в диагностике кишечных инфекций до настоящего времени составляет выделение при клинико-бактериологических исследованиях так называемых атипичных культур, т. е. биохимически или серологически нетипичных

штаммов патогенных бактерий, а также штаммов непатогенных, агглютинирующихся сыворотками к патогенным бактериям (Т. Ф. Дьяченко и др., 1964; Braidenbach, Martin, 1961; Galinovich-Weinglass, 1966). Так, по данным Т. Ф. Дьяченко с соавторами (1964), при исследовании больных на дизентерию атипичные штаммы составляли до 7% всех выделенных культур.

В 40—50-х годах в нашей стране были проведены многочисленные исследования, посвященные атипичным культурам, которые были проанализированы Ф. Т. Гринбаумом в его монографии (1956). Индекс представляет исследование так называемого феномена конвергенции, который заключается в изменении при пересевах в лабораторных условиях атипичных штаммов, выделенных от больных (газо- или индолобразующих штаммов шигелл, сальмонелл, ферментирующих нехарактерные углеводы и пр.) с переходом к более типичной характеристике. Важно заметить, что от одного и того же больного могли быть выделены штаммы с разной «атипичностью», которая затем претерпевала изменения с переходом к одинаковой характеристике, иногда типичной. Анализ сегрегации признаков у полученных нами *in vivo* гибридов кишечной палочки и шигелл Флекспера показал феномен, весьма напоминающий конвергенцию: наблюдается выщепление гибридов с измененной характеристикой, а также типичных штаммов шигелл (В. Г. Петровская и др., 1968).

Открытие экстрахромосомной природы детерминантов множественной лекарственной устойчивости, способных к трансмиссивной передаче, пришло из клинико-бактериологических наблюдений. Штамм дизентерийных бактерий с множественной устойчивостью был впервые обнаружен в Японии в 1955 г. от больного, вернувшегося из Гонконга.

Начиная с 1957 г., количество штаммов кишечных бактерий, резистентных одновременно к ряду антибиотиков, выделяемых в Японии, стало нарастать, а сейчас они обнаружены во многих странах и континентах (Watanabe, 1971) даже там, где население не употребляет антибиотиков (Magé, 1968).

Akiba и соавторы (1959), открывшие трансмиссивный характер множественной устойчивости, трактовали это как следствие передачи свойства дизентерийным бактериям от нормального обитателя кишечника — *E. coli*.

Как указывалось выше, если осуществление конъюгационной рекомбинации ограничивается степенью гомологии партнеров (Middleton e. a., 1971), то свойства, определяемые внехромосомными факторами, могут быть переданы представителям других видов и родов, несмотря на значительные различия в строении их ДНК. F-эписомы между сальмонеллами и *Serratia marcescens*, *E. coli* и *Proteus*, *E. coli* и *Past. pestis* (Falkow e. a., 1962, 1964), множественной лекарственной устойчивости от *E. coli* — шигеллам, сальмонеллам, *V. cholerae* и др. (Watanabe, 1963). Наличие экстрахромосомных факторов в клетке определяется регистрацией добавочного пика «сателлитной» ДНК в препаратах, выделенных из штаммов — носителей этих факторов (Falkow e. a., 1964).

Список видов микроорганизмов, у которых обнаружены R-факторы, по данным Watanabe (1971), включает: *Enterobacteriaceae* (*Salmonella*, *Arizona*, *Escherichia*, *Shigella*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Cloacae*, *Hafnia*, *Erwinia*, *Serratia*, *Proteus*, *Morganella*, *Rettgeria*, *Providencia*), а также *Vibrio cholerae*, *V. parahaemolyticus*, *Aeromonas*, *Past. pestis*, *Past. pseudotuberculosis*, *Ps. aeruginosa*.

Как видно из этого перечня, в настоящее время многие представители нормальной флоры являются носителями детерминантов множественной лекарственной устойчивости. Из 1461 штамма *E. coli*, выделенного от людей в Швейцарии, 665 были устойчивы к одному или более антибиотикам; 249 из 411 штаммов протеев и 54 из 57 культур *Klebsiella* были носителями R-факторов (Loebek, 1969). Интересно, что 38% штаммов, выделенных от больных (предполагается применение антибиотиков), оказались полирезистентными, тогда как только 4% штаммов были устойчивы у здоровых людей (Gunter, Feary, 1968). Показан перенос R-фактора резидентным штаммам *E. coli* в алиментарном тракте людей, которым вводили устойчивые штаммы кишечной палочки животного или человеческого происхождения (Smith, 1969). Наконец, эпидемиологические исследования семейных вспышек дизентерии Зонне (изучались штаммы с учетом маркеров резистентности и колициногенности) показали, что передача имела место в 13% случаев *in vivo*, так как выделяемые штаммы отличались от штамма — источника эпидемии (Davies e. a., 1968). Перенос резистентности в организме от *S. typhimurium*, несущее

го R-фактор, другим кишечным бактериям был также доказан при длительном (в течение 6 мес) обследовании 12 больных. Возбудитель перестал высеваться через 76 дней, тогда как через 108 дней и даже 143 дня еще выделялись кишечные палочки, устойчивые к лекарственным препаратам (Knothe, 1968). Генетическая гомоплазмидность штаммов *S. typhosa* новорожденных при вспышке заболевания для заключения о приобретении штаммом дополнительной R-эписомы (Faggar e. a., 1972).

Наконец, у больных с дисбактериозом кишечника с участием в патологическом процессе *S. typhosa* в кале обнаружено наличие штаммов с R-фактором. В частности, у одного больного обнаружены штаммы *S. typhosa* (H. A. Falkow, 1969), *S. typhosa* (Falkow, Baron, 1962), *S. typhosa* (Le Minor e. a., 1974), *Proteus* (Sutter, Foeking, 1962). В последнем случае из мочи больных было выделено лактозоположительных штаммов вида *Pr. rettgeri* — 258, *Proteus vulgaris* — 7, *morganii* — 6, *mirabilis* — 4 (Sutter, Foeking, 1962).

Способность ферментировать лактозу от выделенного *lac*⁺-штамма *S. typhosa* передавалась *in vitro* с частотой 10^{-2} — 10^{-5} кишечным палочкам и сальмонеллам, с более низкой частотой — *Serratia marcescens* и *V. comma*. Выделяемые *lac*⁺-штаммы в свою очередь передавали это свойство (Falkow, Baron, 1962). В соответствии с этими наблюдениями все штаммы протей также легко передавали F *lac*-эписому *E. coli*, сальмонеллам, *Serratia marcescens* с частотой $4 \cdot 10^{-4}$. Штаммы, несущие эписому, в отличие от типичных имеют добавочную полосу в градиенте плотности в структуре ДНК (Falkow e. a., 1964). Описаны атипичные *lac*⁺-штаммы *Erwinia*, выделенные от человека в клинике. *Lac*⁺-плазмида могла быть передана *lac*⁻-штаммам *Erwinia* и *E. coli* (Chatterjee e. a., 1973). На основании генетических и биохимических исследований высказано интересное предположение о происхождении так называемого сильного лактозопозитивного фенотипа, обнаруженного у многих штаммов клебсиелл. По-видимому, предок клебсиелл характеризовался хромосомным низкоэффективным *lac*-промотором. Повышение активности обусловлено передачей *lac*-оперона, вероятно, от *E. coli*. В результате недостаточной гомологии переданный *lac*-оперон сохранился в виде плазмиды (Reeve, Braithwaite, 1973).

Недавно выделены «атипичные» штаммы *E. coli*, продуцирующие сероводород. Хотя передача этого свойства при смешанном культивировании другим штаммам не удалась, было высказано предположение об экстрахромосомной природе его детерминанта, так как обнаружена «сателлитная» ДНК в структуре H_2S^+ -штамма. Анализ типа сателлитной ДНК дал основание предположить, что этот детерминант кишечной палочке передан от какого-либо штамма *Proteus mirabilis* или *vulgaris* (Laune e. a., 1971). Позже описаны штаммы с H_2S -плазмидой, способной к передаче (Orskov e. a., 1973).

Как за рубежом, так и в СССР отмечена циркуляция атипичных «сахарозоположительных» штаммов сальмонелл. Плазмидная природа и трансмиссивность детерминантов этого признака показана у *S. typhimurium* (Le Minog e. a., 1973) и у *S. newport* в нашей лаборатории (В. Г. Петровская и др., 1976). Предполагается передача этого признака от видов, естественно ферментирующих этот сахар.

Эти данные не только подтверждают наличие генетического обмена у бактерий в естественных условиях, но указывают и на формирование различных плазмид при рекомбинации между относительно отдаленными видами бактерий.

Выше мы говорили о способности плазмид к рекомбинации с другими плазмидами и хромосомой. Это находит подтверждение в формировании новых сложных плазмид, обнаруживаемых в штаммах клинического происхождения (у *E. coli* сочетание признаков образования сероводорода, утилизация раффинозы и резистентности к тетрациклину — Orskov e. a., 1973) и у *Staph. aureus* метициллиновой резистентности и продукции энтеротоксина В (Lacey, 1974) и др.

В заключение этой главы следует признать, что в бактериальных ассоциациях, существующих в различных полостях тела человека и животных, особенно в толстой кишке, в которой флора наиболее обильна, происходят интенсивные процессы взаимодействия между представителями микробного населения как на метаболическом, так и на генетическом уровне. Эти процессы в свою очередь могут существенно влиять на состояние и физиологические функции макроорганизма: на протекающие в нем обменные реакции, чувствительность к заражению патогенными микроорганизмами, возможность возникно-

вения эндогенных инфекций, вызываемых условно патогенными представителями его нормальной флоры, а также изменение характеристик циркулирующих патогенных и условно патогенных штаммов.

Анализ представленных материалов позволяет допустить, что наблюдаемое при патологических состояниях повышение удельного веса штаммов с более патогенными свойствами (гемолитическими, токсическими и пр.) в своей основе является не только результатом отбора более «агрессивных» форм при изменившейся ситуации (нарушение в нормальном соотношении микроорганизмов). Очевидно, что это нарушение может быть благоприятным и для генетического обмена, особенно для передачи экстрахромосомных детерминант, определяющих свойства микробов, существенных для его взаимодействия с организмом хозяина.

В настоящее время особую остроту приобрела проблема передачи в естественных условиях R-факторов. Так, в 1972 г. в Мексике была зарегистрирована вспышка брюшного тифа, охватившая 10 тысяч человек. Особенность вспышки состояла в том, что в качестве возбудителя превалировал штамм, полирезистентный к сульфаниламидам, стрептомицину, тетрациклину и левомицетину. Важно подчеркнуть, что до 1972 г. в стране брюшной тиф лечили левомицетином и выделяемые штаммы были к нему чувствительны. При вспышке 1972 г. больных начали лечить канамицином. К концу эпидемии от тяжело больного был уже выделен штамм, резистентный и к канамицину.

В этот же период (1972—1974) в Мексике возникла пандемия дизентерии Шига, охватившая пять стран и сопровождавшаяся высокой смертностью (за 3 года погибли более 15 тысяч человек) (Watanabe, 1973) «Пандемический» штамм шигелл также был носителем R-фактора со спектром резистентности, аналогичным спектру R-фактора *S. typhi*. Не было установлено повышения патогенности «пандемических» штаммов шигелл (Formal e. a., 1972).

Возможно, что полирезистентность последних лишь способствовала распространению возбудителя, затрудняя лечение, а высокая летальность была результатом сложных социальных условий (плохое питание, скрученность и др.).

ГЛАВА II

МИКРОФЛОРА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА

1. МИКРОФЛОРА ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Микрофлора полости рта

Известно, что полость рта является первыми воротами контаминации еще в родовых путях стерильного при рождении организма ребенка. Впоследствии ротовая полость также остается одним из главных входных путей для многочисленных микроорганизмов внешней среды, проникающих с пищей и водой. Полость рта со слюной, имеющей щелочную реакцию, с пищевыми остатками и с ее «термостатной» температурой является естественным резервуаром для развития микроорганизмов. Максимальная зараженность слюны, например, гемолитическими стрептококками, может достигать 5 млн. клеток в 1 мл (В. И. Трифонов, 1970). Человек проглатывает со слюной в течение суток (около 1200 мл) до 1000 млрд. бактерий, которые смываются с поверхности полости рта (Haepel, 1972).

Состав микрофлоры полости рта характеризуется известным постоянством. Так же как и для других полостей организма, это постоянство определяется, с одной стороны, антагонистическим действием одних микробов на другие, с другой — бактерицидными свойствами секрета слюны. Показано, что слюна, полученная из околоушной железы и подчелюстных протоков, активно угнетает *in vitro* рост лактобактерий, стафило- и стрептококков (Zeldow, 1961), хотя одновременно может служить единственным питательным субстратом для других видов микробов, например энтерококков, *Bac. subtilis* (Williams, Powlen, 1959).

В I главе книги уже отмечалось, что микрофлора разных участков полости рта не однообразна и меняется также с возрастом.

Видовой состав микрофлоры полости рта представлен аэробными и анаэробными микроорганизмами. Концентрация аэробных и факультативных бактерий в 1 мл слюны составляет 10^7 , анаэробных — 10^8 (Gorbach e. a., 1974).

Среди многообразной группы кокков, коккоподобных микробов наиболее типичными являются «слюнные» стрептококки — *Streptococcus salivarius*. По наблюдениям Е. И. Демиховского (1961), 306 штаммов стрептококков из 409 выделенных из слюны, принадлежали к данному виду. Характерной особенностью «слюнных» стрептококков является образование видимых капсул как результат синтеза вязких полисахаридов (обычно декстранов или леванов) из сахарозы (Frobischer, 1965). Это свойство стрептококков может служить дифференциальным признаком в лабораторной работе.

При выращивании культур на средах образуются толстые, слизистые и клейкие капсулы. Наряду с сапрофитными видами кокков нередко высеваются α -стрептококки, коагулазоположительные стафилококки (Rosebury, 1962).

Относительно встречаемости в полости рта энтерококков (стрептококков группы D) мнения различны. Если одни авторы (Е. И. Демиховский, 1961; Frobischer, 1965) рассматривают их как постоянных обитателей, подобно *Str. salivarius*, то Е. А. Земская (1972) находила их лишь у 6—8% здоровых людей. Основными видами лактобактерий полости рта в настоящее время считают *L. acidophilus* с различными типами и *L. salivarius*, а также многочисленные типы *L. fermenti* (Lerche, Reuter, 1962; Mc. Carthy e. a., 1965). В. И. Суденко (1964) отмечает преимущественное выделение *L. casei*. Обязательные анаэробы в полости рта постоянно представлены вейлонеллами (*V. alcalescens*) и группой *Bacteroides*, чаще — *melaninogenicus* наряду с *Fusobacterium nucleatum* (Werner, 1965; Werner e. a., 1971), а также пептострептококками, пептококками (Gorbach e. a., 1974). Кроме того, из слюны здоровых людей нередко высевают вибрионы, спирохеты, грибы, простейшие и др. (Rosebury, 1962; Becker, 1964). Включение Rosebury в состав флоры слюны грамотрицательных аэробных бактерий, в том числе *E. coli*, *Klebsiella* и некоторых других, представляется спорным. Нам приходилось высевать

кишечные палочки из слюны только в случаях ослабления сопротивляемости организма, при наличии у больного го явлений дисбактериоза.

Микрофлора желудка

Что касается этого отдела пищеварительного тракта, то мнение специалистов достаточно единодушно. Большинство исследователей считают, что у здоровых людей микрофлора в желудке либо отсутствует, либо крайне скудна. В небольшом количестве могут встречаться лишь бактерии некоторых кислотоустойчивых видов (О. Фодор и др., 1965; Donaldson, 1964; Haenle, 1970).

Причиной почти безмикробного состояния желудка считают влияние бактерицидных свойств соляной кислоты и желудочного сока.

Однако, несмотря на наличие естественного барьера, пребывание микробов в желудке вполне возможно. В опытах с мечеными лактобактериями Bernhardt с соавторами (1972) установили, что действие соляной кислоты желудочного сока избирательно, и в кислой среде гибнут только определенные их виды. Franklin и Sharypa (1966) обнаруживали микробы в 82% случаев желудочного сока из 154 изученных проб, хотя общее количество микроорганизмов в 1 мл было низким и не превышало 10^3 . Подтверждающим фактором облигатности для желудка некоторых бактериальных видов Plaut с соавторами (1967) считают идентичность данных бактериологического посева желудочного сока и показателей микробного пейзажа, описываемых при бактериоскопическом исследовании кусочков слизистой оболочки, полученных при биопсии.

В тех случаях, когда из желудка удается высеять микроорганизмы, основными, чаще всего встречающимися видами являются молочнокислые бактерии, стрептококки, сарцины, грибы (А. А. Ленцнер, 1966; Heyde, Henderickx, 1964). Большая часть названных микроорганизмов поступает сюда из носоглотки (Gorbach e. a., 1974). Лактобациллы желудка, известные микробиологам как палочки Боаса — Опплера, наиболее часто описываются у больных раком желудка (Т. И. Иванова и др., 1964; Baumgartel, 1961). Между тем М. Н. Воронина и А. А. Ленцнер (1968) показали, что частота встречае-

мости палочек Боаса — Опплера в желудке здоровых людей не меньшая, чем у больных хроническим гастритом и раком желудка. В желудочном соке одновременно могут находиться различные виды лактобактерий (Reuter, 1965). У здоровых людей из отдельных видов превалируют *L. fermenti* и *L. acidophilus*, хотя могут встречаться и *L. casei* и *L. brevis* (М. Н. Воронина, А. А. Ленцнер, 1968). Внутривидовые различия в ферментации углеводов и образовании зерен волютина позволили М. Н. Ворониной (1967) разделить штаммы лактобактерий, выделенные из желудка, на биотипы, чем была убедительно доказана видовая неоднородность палочек Боаса — Опплера. Не отмечено различий в физиологических свойствах, биохимической активности лактобактерий, выделенных из желудка и полости рта (А. А. Ленцнер и др., 1966).

Из стрептококков в желудке чаще встречаются *Str. mitis* и *Str. salivarius*, которые как известно, являются обычными компонентами флоры слюны. Их присутствие в желудке, по-видимому, кратковременно и они не могут, естественно, характеризовать в нормальных условиях микрофлору желудка. Представители таких микроорганизмов, как *Bacteroides* и *E. coli*, появляются в содержимом желудка только при заболеваниях пищеварительного тракта, при снижении иммунологической реактивности организма (М. И. Брусилловский, О. П. Марко, 1970; Mortimer e. a., 1964).

Таким образом, на основании представленных сведений следует считать, что содержимое желудка здорового человека либо не содержит микробов вовсе, либо количество их в 1 мл (не более $n \cdot 10^3$), как и число бактериальных видов, невелико. Пока не решен окончательно вопрос, являются ли выявляемые бактериальные виды облигатными для желудка или их следует рассматривать как транзитные организмы, проникающие сюда из полости рта и дыхательных путей.

Микрофлора тощей кишки

Еще не получен окончательный ответ на вопрос: «стерилен» или заселен микробами просвет тонкой и особенно тощей кишки. Кстати, само понятие «стерилен», употребляемое рядом авторов, вызывает возражение. Некоторые исследователи употребляют этот термин и в

тех случаях, когда из содержимого тонкой кишки не высеваются лишь бактерии из семейства *Enterobacteriaceae*, а небольшие количества грамположительных кокков оцениваются как транзитная флора и во внимание не принимаются.

Несмотря на многочисленность проведенных исследований химуса тонкой кишки, первые из которых датированы 1904 и 1916 г., до настоящего времени высказываются диаметрально противоположные мнения. Основные трудности, встречающиеся при изучении микробиологического статуса (как и биохимических, цитологических и других показателей), обусловлены сложностью забора пробы из данного участка тонкой кишки.

В литературе нередко приводятся результаты исследований материала, полученного на вскрытии (Haenel, 1957; Lerhe, Reuter, 1962, и др.). Однако после смерти человека происходит быстрое изменение экологических условий резко снижающее достоверность результатов бактериологического посева. Метод получения проб во время хирургического вмешательства (А. В. Фолиянц и др., 1970; Bornside e. a., 1965; Nichols e. a., 1972) также не лишен недостатков — на результатах скажется влияние голодания больного накануне операции, предварительная антибактериальная, механическая санация кишечника, наркоз, трансфузии и т. п. Проведение зондов через рот и нос нередко влечет за собой инфицирование пробы получаемого содержимого микрофлорой этих полостей (Franklin, Shorypa, 1966; Lach-Zajacowa e. a., 1970). В последние годы используют несколько измененные зонды, предназначенные для аспирационной биопсии слизистой оболочки (О. П. Марко, Н. Т. Ларченко, 1970; Shiner e. a., 1963;), или специальные длинные мягкие зонды (Gorbach e. a., 1967), а также свободные автоматические капсулы (Hitzmann, Reuter, 1963).

На основании имеющихся данных предполагают, что просвет двенадцатиперстной кишки у здоровых людей либо свободен от микробов, либо в нем могут находиться некоторые сапрофитные микроорганизмы, число которых, так же как и в желудке, не превышает 10^3 /мл. Однако до сих пор не ясен вопрос — являются ли они для двенадцатиперстной кишки облигатными или занесены из желудка при заборе пробы. Обследовав с помощью специальной капсулы 510 здоровых людей, А. В. Фолиянц с соавторами (1970) обнаружили 69,7% «стерильных

проб», в то время как при обследовании методом зонда таких проб оказалось только 26,7%. Принимая во внимание возможность допущения подобной ошибки, Н. А. Скуя (1967) провела четкое разделение желудочного и дуоденального содержимого, используя для этого специально сконструированный двухканальный зонд. Бактериологические исследования проб, полученных таким образом, показали, что дуоденальный сок, в отличие от желудочного, у всех 15 обследованных здоровых людей был стерилен (Н. А. Скуя, Я. Б. Трейзон, 1970).

О степени инфицирования микроорганизмами химуса тощей кишки в литературе высказывается ряд мнений. Многие исследователи настаивают на отсутствии микробов в проксимальной части тощей кишки здоровых людей (В. Г. Геймберг и др., 1965; И. С. Савошенко и др., 1967; Rowlands, 1966; Tabaqchali e. a., 1966). Проведенные нами (О. П. Марко, Н. Т. Ларченко, 1970) бактериологические исследования химуса тощей кишки здоровых людей, полученного специальным зондом, капсула которого открывалась в верхнем отделе тощей кишки на расстоянии 20—40 см за *flexura duodenojejunalis*, также показали, что у большинства обследованных микробы отсутствуют. У одного из 5 лиц были выделены сотни клеток в 1 мл — диплококки и лактобактерии. Однако по другим источникам литературы, микробы в тощей кишке отсутствуют только у 69,7% обследованных (Cohen e. a., 1967). При этом выделяют либо три степени бактериальной инвазии тощей кишки — «слабую» (число микробов находится в пределах 10^1 — 10^4 /мл), «среднюю» (в 1 мл 10^4 — 10^7) и «массивную» (10^7 — 10^{11} /мл), по Levrat с соавторами (1969), либо обозначают только две степени — «минимальную» (число микробов $<10^3$ /мл) и «значительную» ($>10^3$ /мл), по Cohen с соавторами (1967).

По данным Levrat с соавторами (1969), у здоровых людей в 33% случаев в химусе тонкой кишки микробы не определяются вовсе, а у 51,7% обследованных лиц наблюдается средняя степень бактериальной контаминации.

Наконец, некоторые авторы (И. Е. Троп, 1964; Наепел, 1961) полагают, что на всем протяжении кишечника, в том числе в тонкой кишке, почти постоянно присутствуют энтерококки (стрептококки), грибы и лактобактерии (чаще *L. fermenti*), хотя количественно их со-

держание невелико. Если принять во внимание тот факт, что микробы, по данным авторов, обнаруживались равномерно на всем протяжении тонкой кишки от двенадцатиперстной до подвздошной, то следует все-таки признать, что пребывание их здесь является временным, связанным с заносом из полости рта и дыхательных путей во время проведения зонда. Это же положение подтверждается наблюдениями об увеличении в тонкой кишке количественного содержания указанных видов вскоре после еды (Draser e. a., 1966).

Поддержанию относительной «стерильности» проксимального отдела тощей кишки, распространению микробов в обратном направлении из дистальных отделов препятствуют перистальтические движения кишки и наличие естественных барьеров, таких, как превратниковый жом, баугиниева заслонка и др. Однако среди этих факторов ведущая роль, по мнению Е. А. Беюл (1970), сохраняется за самой тонкой кишкой — функционально-морфологическим статусом ее слизистой оболочки, физико-химическими свойствами кишечного сока (см. главу I, раздел I).

Таким образом, анализ имеющихся данных дает основание считать, что в содержимом duodeni и jejuni в нормальных условиях у здорового человека микроорганизмы либо отсутствуют, либо их количество невелико (не более 10^2 — 10^3 мл).

В случаях выявления микробов чаще обнаруживаются грампозитивные виды — энтерококки и лактобактерии. Иногда могут высеиваться грибы, сарцины и некоторые другие сапрофитные организмы, хотя они и не вызывали каких-либо патологических явлений в кишке.

Грамотрицательные микроорганизмы (из семейства Enterobacteriaceae и Bacteroides), как и клостридии, а также ряд других условно патогенных видов являются для химуса тонкой кишки нетипичными и чаще всего оцениваются как показатели кишечного дисбактериоза (В. Г. Геймберг и др., 1965; О. П. Марко, 1970; Shiner e. a., 1963).

Предложение Levrat (1969) о выделении «слабой», «средней» и «массивной» степени бактериальной контаминации химуса тонкой кишки нам представляется полезным в основном как показателя тяжести дисбактериоза и патологического состояния пищеварительного тракта.

2. МИКРОФЛОРА ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Микрофлора подвздошной кишки

Бактериологических исследований содержимого этого отдела кишечника у здоровых людей проведено крайне недостаточно для того, чтобы сложилось какое-либо четкое представление о характере микрофлоры подвздошной кишки. Основная причина связана с чрезвычайной сложностью доступа в средние и дистальные отделы тонкой кишки (как и проксимальные отделы толстой). Тем не менее ряд исследователей утверждают, что терминальный участок тонкой кишки почти в 50% случаев еще свободен от микробов (Mortimer *с. а.*, 1964), хотя, по данным Bognside с соавторами (1965), число таких случаев было в 2 раза меньше 28%. Однако и те и другие данные не следует принимать безоговорочно. В обоих случаях забор материала производился во время операции по поводу различных заболеваний (язва двенадцатиперстной кишки, рак желудка и поджелудочной железы и др.), при которых могут наступать значительные изменения экологических условий.

Gorbach с соавторами (1967) при обследовании практически здоровых людей с помощью специального длинного зонда пришли к заключению о постоянном, стопроцентном инфицировании дистального отдела тонкой кишки (табл. 4) в отличие от желудка и тощей кишки. Однако следует оговорить, что и при этом методе получения проб результаты исследования также не могут быть абсолютно достоверными. На характере микрофлоры безусловно отразится длительность пребывания зонда в кишечнике (до 24 ч). В связи с этим, во-первых, создается дополнительная искусственная его подвижность, меняющая нередко микроэкологию, и, во-вторых, внутри зонда возможно как отмирание, так и размножение микробов. Кроме того, при данном методе не всегда удается правильно решить вопрос о месте нахождения зонда, а следовательно, и об участке забора пробы. Тем не менее табл. 4 достаточно четко иллюстрирует основные положения о меньшей бактериальной заселенности проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта и о нарастании частоты высевов микроорганизмов и их ко-

Таблица 4

Количество живых бактерий, выросших при посеве 68 аспирационных проб, полученных из желудка и различных участков тонкой кишки человека (Gorbach e. a., 1967)

Место забора проб	Количество живых бактерий									
	микробы не обнаружены	10^1-10^2	10^2-10^3	10^3-10^4	10^4-10^5	10^5-10^6	10^6-10^7	10^7-10^8	10^8-10^9	общее количество проб
Желудок	1	4	2	—	—	—	—	—	—	7
Двенадцатиперстная кишка	2	3	2	—	3	—	—	—	—	10
Участки тонкой кишки:										
верхний	1	2	3	7	—	—	—	—	—	13
средний	4	6	2	5	3	—	—	—	—	20
Участки подвздошной кишки:										
проксимальный	1	1	1	1	1	1	—	—	—	6
дистальный	—	—	—	1	1	6	3	—	1	12
Всего проб	9	16	10	14	8	7	3	0	1	68

личественного содержания при исследовании проб из дистальных отделов.

Несмотря на то что в дистальной части тонкой кишки микробная флора выявляется чаще, чем в проксимальной, она еще заметно отличается от микрофлоры содержимого толстой кишки, в которой, как известно, преобладают анаэробы. При получении проб для бактериологического исследования в равных условиях содержание анаэробов в ileum не превышало 10^3 мл даже тогда, когда общее количество микробов достигало 10^{10} мл (Bernside e. a., 1966). Лишь непосредственно около илеоцекальной перегородки начинает формироваться относительно постоянная, типичная для толстой кишки микробная флора (Haenel, 1961; Gorbach e. a., 1967). Это место, по всей вероятности, и следует считать границей между грамположительной, аэробной флорой тонкой кишки и смешанной, грамотрицательной и грампозитивной, преимущественно анаэробной микрофлорой толстой кишки.

Микрофлора содержимого толстой кишки и фекалий

Известно, что наиболее обильна и многообразна микрофлора толстой кишки и фекалий. Hill с соавторами (1975) подсчитали, что в толстой кишке человека имеется примерно $1\frac{1}{2}$ кг микроорганизмов, а в 1 г фекалий — до 250 млрд. (Haenel, 1972).

В настоящей главе приводятся сведения о микроорганизмах кишечной флоры, принадлежащих к 8—10 различным семействам и более чем к 60 разнообразным родам и видам.

Микрофлора толстой кишки не только самая многочисленная и разнообразная по видовому составу, но она несет основные физиологические функции, полезные для организма хозяина (см. главу I). Однако до настоящего времени нет единства взглядов на количественные соотношения отдельных групп микроорганизмов, обитающих в кишечнике, особенности их взаимодействия в различных экологических условиях, механизмы, участвующие в поддержании микробного ценоза у здорового человека, и др. Нет также единого мнения о тождестве микрофлоры содержимого отделов толстой кишки и испражнений. Исследования Zubrzycki, Spaulding (1962), изучавших несколько сот образцов кала на протяжении ряда лет, показали, что в rectum общее количество микробов, как правило, в 10 раз ниже, чем в фекалиях. В экспериментальных условиях установлено, что тотчас после дефекации микрофлора фекалий относительно идентична с флорой содержимого ректосигмоидного отдела ободочной кишки, но заметно отлична от микрофлоры илеоцекального угла (Hill *et al.*, 1975). Следовательно, можно предположить, что более демонстративной для толстой кишки является микрофлора проксимальных ее отделов, чем дистальных. Следует также подчеркнуть, что фекальная микрофлора характеризует лишь микрофлору просвета кишки, а микрофлора слизистой оболочки интимно связана с эпителиальными клетками ее поверхности и крипт, и их показатели могут различаться значительно. Между тем именно эти микроорганизмы могут играть большую роль в метаболических процессах, чем обитающие в просвете кишки. Аналогичные предположения можно высказать и в отношении тонкой кишки. Тем не менее к настоящему времени о микрофлоре толстой

кишки, как правило, судят лишь по составу фекальной флоры, так как методики по забору проб с разных уровней кишечника человека и особенно непосредственно со слизистой еще не разработаны.

В табл. 5 представлены сведения разных авторов о частоте выявления и количественном содержании микроорганизмов в 1 г фекалий здоровых взрослых людей. В таблице обозначены, как правило, наименования семейств бактерий, а в некоторых случаях — родов, к которым относятся выделяемые микроорганизмы. Детальный анализ встречаемости различных видов этих семейств и родов приводится в тексте.

Высказываются предложения о подразделении состава кишечной микрофлоры на три части: 1) на «основную», или «главную» (преимущественно бифидобактерии); 2) «сопровождающую» (колилактобактерии и аэробные стрептококки) и 3) «остаточную». Разделяя мнение специалистов, причисляющих бифидобактерии к «основной» флоре, мы считаем неоправданным расценивать кишечные палочки, лактобактерии и энтерококки как «сопровождающую» часть флоры. Доказанные многочисленными исследованиями постоянное пребывание их в кишечнике здоровых людей (см. табл. 5), а также их бесспорное участие в процессе пищеварения, а главное — в иммуногенезе (см. раздел 2 главы I) является серьезным основанием, на наш взгляд, для признания перечисленных групп микробов также основными, облигатными представителями кишечной флоры. Это положение подтверждается и данными Zubrzucki, Spaulding (1962). Систематические в течение нескольких месяцев с интервалом в 17—20 дней бактериологические исследования кала четырех здоровых людей показали, что хотя в количественном отношении в составе микрофлоры преобладают бактероиды (бифидобактерии объединялись с этой группой), с наименьшим постоянством высеваются эшерихии, энтерококки и лактобактерии. Обнаружение этих видов относительно постоянно — день ото дня, из месяца в месяц — привело авторов к убеждению, что данные виды составляют основные компоненты нормальной кишечной флоры.

Постоянное обнаружение *Str. faecalis*, *B. bifidum*, *Bakteroides*, *E. coli* при 2—4-кратном обследовании 43 человек дали возможность также и Ketyi, Varua (1964) назвать эти четыре вида основными.

Частота выявления и количественное содержание микробов в 1 г

Автор, год	Число и группа обследо- ванных лиц	Облигатные					
		бифидо- бактерии		лакто- бактерии		ката- бактерии	
		1	2	1	2	1	2
О. П. Марко (1967)	50	98,0	9,1	96,6	6,1		
М. Э. Микельсаар (1969)	73, молодые			98,0	6,7		
	16, старые			100,0	7,2		
Н. Н. Лизько (1970)	28	100,0	8,5	100,0	6,8		
Zubrzycki, Spaulding (1962)	150				4,0—9,0		
Haenel e. a. (1963)	49	98,0	9,3	91,0	5,5		
Donaldson (1964)			8,0		8,0		
Braun e. a. (1965)		100,0			6,0		7—9
Gorbach e. a. (1967)	70 молодые		7,2		5,4		
	старые		5,9		4,9		
Hill e. a. (1971)	68 из Англии						
	23 из Шот- ландии		9,8		6,5		
			9,9		7,7		
	США 12 — негры		9,9		8,0		
	22 — белые		10,1		6,5		
	48—Уганды		9,3		7,2		
	17—Японии		9,7		7,4		
	5—Индии		9,6		7,6		

Таблица 5

фекалий здоровых взрослых людей по данным разных авторов

микроорганизмы									
бакте- роиды		эшерихии		энтеро- стрепто- кокки		аэробные энтеробак- терии		протей	
1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
		100,0	6,1	80,0	6,3	3,6	5,1	1,6	2,0
93,2	8,4	100,0	7,0					79,4	3,7
87,5	8,8	100,0	7,9					100,0	4,2
		100,0	6,9	100,0	6,7			100,0	2,9
	9,1		4,0—9,0		4,0—9,0			20,0	
		98,0	6,1	100,0	5,9			85,0	2,0
			6,0—9,0		0—8,0	20,0			0—8,0
100,0					6,5				
			6,4		5,7				
			7,5		5,9				
	9,8		7,9		5,8				
	9,8		7,6		5,3				
	9,8		7,3		5,0				
	9,7		7,4		5,9				
	8,2		8,0		7,0				
	9,4		9,3		8,1				
	9,1		7,9		7,3				

Автор. год	Число и группа обследо- ванных лиц	Факультативные					
		псевдо- монады		гемолити- ческие стрепто- кокки		стафило- кокки	
		1	2	1	2	1	2
О. П. Марко (1967)	50			2,0	5,1	11,6	2,1
М. Э. Микельсаар (1969)	73, молодые					68,5	3,8
	16, старые					25,0	2,8
Н. Н. Лизько (1970)	28					54,0	4,0
Zubrzycki, Spaul- ding (1962)	150	20					2,0
Haenel e. a. (1963)	49					50,0	3,8
Donaldson (1964)			0—8,0				
Braun e. a. (1965)						12,5	3,5
Gorbach e. a. (1967)	70 молодые старые						5,2 5,0
Hill e. a. (1971)	68 из Англии					7,1	
	23 из Шот- ландии					6,8	
	США 12— негры					7,1	
	22— белые					7,0	
	48—Уганды					7,8	
	17—Японии					8,5	
	5—Индии					7,9	

Обозначения: 1 — частота выявления в %; 2 — количество микробов в го выражения.

Примечания. Свободные клетки не заполнены из-за отсутствия данных у

микроорганизмы									
клом- стридин		дифте- роиды		вейло- неллы		сарцины		грибы	
1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
58,3	3,1							28,3	3,1
89,0	4,1								
20,0	4,1	4,0—9,0							2,1
63,0	4,1							53,0	4,1
	0—8,0								
	4,0				+			1,8	
									3,3
	5,7				4,2				
	5,6				3,8				
	4,9				5,2				
	5,5				3,4				
	5,1				5,3			5,2	
	5,5				4,7			+	
	5,7				5,8			4,6	

lg 10/г. Знак + указывает на наличие микробов, но без уточнения количественно-авторгов.

В связи со сказанным нам представляется теоретически наиболее обоснованным и практически приемлемым выделять в составе кишечной микрофлоры две группы микроорганизмов: 1) облигатные для толстой кишки и 2) факультативные (В. Г. Геймберг, 1957; О. П. Марко, 1967, 1973). Облигатная группа у всех здоровых людей состоит, как правило, из одних и тех же бактериальных видов, которые в кишечнике обитают постоянно, приспособлены к существующим в нем условиям и выполняют ведущие биологические функции, полезные для макроорганизма.

В противоположность первой, видовой состав факультативной флоры достаточно лабилен. Некоторые представители могут обнаруживаться в кишечнике относительно часто, другие появляются спорадически, но в здоровом кишечнике себя никак не проявляют, долго не задерживаются, являясь как бы транзитными организмами. В эту группу могут входить патогенные, условно патогенные бактериальные виды и сапрофиты. Облигатными микроорганизмами для содержимого толстой кишки являются бифидобактерии, бактероиды, лактобактерии, катенабактерии, кишечные палочки и энтерококки. Следует заметить, что этот перечень еще недостаточно полный, так как для ряда известных облигатно анаэробных беспоровых микроорганизмов (Prevot e. a., 1967) еще не определено положение в составе кишечной микрофлоры. Методы их выделения из кала не разработаны и почти не включаются в схему бактериологического исследования испражнений.

Большое внимание при изучении кишечной микрофлоры в последние 10—15 лет уделяется бифидобактериям (*Bact. bifidum*), которые признаются сапрофитами, несущими ряд полезных для макроорганизма функций. Ранее их рассматривали как основную флору толстой кишки младенцев, вскармливаемых молоком матери. Работами последних лет убедительно показано их количественное доминирование и у взрослых людей (В. Г. Геймберг, 1957—1965; О. П. Марко, 1967; Haenel, 1957, 1970; Dubos e. a., 1967). Сравнивая микрофлору 18 младенцев и 7 взрослых людей, Mossel (1959) не нашел разницы в количестве бифидобактерий в зависимости от возраста; у взрослых в 1 г испражнений их было $2 \cdot 10^7$ — $1 \cdot 10^{10}$, а у детей — $1 \cdot 10^7$ — $0,5 \cdot 10^{10}$. Однако у лиц пожилого возраста бифидобактерии высеваются реже (Gorbach

е. а., 1967). По данным большинства специалистов, содержание этой группы микробов у взрослых людей достаточно стабильно и составляет в среднем 1 млрд. особей в 1 г кала.

В группу бифидобактерий объединяются грамположительные, бесспорные, плеоморфные, строго анаэробные бактерии. Название этой группы исходит из морфологических особенностей микробов — наличия раздвоений (бифуркаций) концов клетки. Нередко в одном препарате может быть представлено несколько различных форм. Наиболее типичной является форма «оленьих рогов», т. е. палочек с многочисленными ответвлениями. Не менее характерны довольно крупные бактерии с раздвоением на одном или обоих ее полюсах, а также значительно меньше — V-образные формы, именуемые нами «седлышками». Встречаются также ровные, слегка изогнутые палочки либо с шарообразными вздутиями на полюсах, либо с утонченными концами, а также палочки с характерными грануляциями. Не менее многообразна у бифидобактерий и морфология колоний. На кровяном агаре вырастают колонии как резко выпуклые, гладкие, так и уплощенные, неровные (Lerche, Reuter, 1962). Могут встречаться беспигментные колонии и колонии фарфорово-белого, темно- и светло-коричневого цвета, величина которых колеблется от размера булавочной головки до диаметра 5 мм. По консистенции колонии бывают от пастозных до сухих. При посеве в высокий столбик агара Блаурока нам удалось определить четыре наиболее часто встречающихся вида колоний: чечевицеобразные, ромбовидные, треугольные и бесформенные шероховатые в виде «клочка ваты», как правило, белого цвета (О. П. Марко, 1967). Культуры не образуют газа и спор, не растут в условиях аэробноза, не обладают каталазной активностью. На поверхности косо́го печеночного агара в условиях анаэробноза рост двух типов: несколько суховатый со слабым коричневым оттенком и в виде нежного влажного налета белого цвета. Рост в бульоне — в виде диффузной мути или крошковидного придонного осадка. Микробы разлагают многочисленные углеводы, алкоголи и некоторые глюкозиды (Ваughn e. a., 1967), молоко свертывают в течение 24 ч, давая равномерный плотный сгусток с предельной кислотностью до 160—166° Тернера (О. П. Марко, 1967). Оптимальной температурой роста является 38—39° С, пределы коле-

бания рН среды 3,8—9,5 (оптимум 6,5—7,0). В основе питательных сред для культивирования бифидобактерий лежит среда, предложенная Blaurock (Haenel, Müller-Beuthow, 1957), приготовленная на печеночном бульоне. Используют также среды с женским молоком (Tomarelli e. a., 1949), с соком помидора (Haenel, Müller-Beuthow, 1957), раствором дрожжевого аутолизата и пр.

Не менее многочисленной группой микроорганизмов в составе флоры, облигатной для содержимого толстой кишки, являются бактериоды (*Bacteroides*), которые обнаруживаются в толстой кишке (и полости рта) здоровых людей постоянно (Bornside, Cohn, 1965; Prevot e. a., 1967; Werner, 1966). О присутствии бактериодов у младенцев мнения различны. Haenel с соавторами (1970) не обнаруживали их вовсе, Braun с соавторами (1967) — непостоянно и в меньших количествах, чем у взрослых, Mossel (1959) и многие другие исследователи — в равных количествах в испражнениях детей и взрослых, хотя также непостоянно. У старых людей содержание бактериодов в 1 г фекалий несколько снижается, как и частота высевов (М. Э. Микельсаар, 1969). Их количество варьирует также в связи с рационом питания (Hill e. a., 1971). Обследовав здоровых людей в разных странах, Hill с соавторами не отметил каких-либо колебаний в количестве бактериодов в зависимости от национальности, цвета кожи обследуемого. Разница наблюдалась в связи с характером питания. Среди населения, употребляющего больше белковой пищи, чаще встречаются лица с высоким содержанием бактериодов и, напротив, при растительном рационе их меньше. Среднее количество бактериодов в толстой кишке взрослых здоровых людей составляет, как и бифидобактерий, 1 млрд. в 1 г. Хотя Werner (1966) считает абсолютное количество бактериодов более высоким: $n \cdot 10^{10}$ — $n \cdot 10^{11}$ г. Пределы колебаний могут составлять $0,3 \cdot 10^6$ — $1,9 \cdot 10^{11}$ (Mossel, 1959). По мнению Prevot с соавторами (1967), бактериоды облигатны также и для дыхательных путей человека.

Бактериоды представляют собой грамтрицательные подвижные или неподвижные палочки, не образующие спор, растущие в условиях строгого анаэробноза. Палочки могут быть морфологически сходные, мелкие, с bipolarной окраской, размером $1-2 \times 0,5-0,7$ мкм (Reinhold, 1964) и с заметным полиморфизмом (Donaldson, 1964; Werner e. a., 1970). Колонии на

кровоном агаре гладкие, круглые, мелкие (А. А. Ленцнер, М. Э. Микельсаар, 1966). Нередко обращают внимание на тяжелый специфический запах, образующийся при росте бактероидов на питательных средах (Zubrzycki, Spaulding, 1962). Культуры трудно перевиваются, так как даже при кратковременном (в течение минут) контакте с кислородом воздуха их рост прекращается (Zubrzycki, Spaulding, 1962). В связи со сказанным работа с бактероидами, как и с другими облигатно анаэробными микроорганизмами, представляется достаточно сложной. Среди бактероидов, выделяемых из содержимого толстой кишки, Werner, Rintelen (1968) определяют следующие виды: *B. vulgatus*, *B. thetatao-micron*, *B. (Eggerthella) fragilis*, *convexus*, *B. variabilis*, *B. uniformis*, *B. incommunis*, *B. distasonis*, *B. tumidus*. К настоящему времени известно уже более 20 видов рода *Bacteroides*. Но 95% выделяемых из фекалий бактероидов принадлежат к виду *B. fragilis* (Hill e. a., 1975).

Культивирование бактероидов представляет весьма сложную задачу, требующую, во-первых, создания абсолютного анаэробноза. Более благоприятными условиями для размножения бактероидов (как и бифидобактерий) считают атмосферу какого-либо инертного газа — углекислого, водорода, азота (Braun e. a., 1967). По наблюдениям Hende, Hendrich (1964), наиболее эффективной является комбинация химического и биологического методов: азот + *E. coli* и азот + пирогаллол. До настоящего времени не существует оптимальной питательной, и в частности, селективной среды для их выращивания и для выделения из фекалий. В основе используемых сред для культивирования бактероидов лежит рекомендованная еще в 1933 г. среда Eggerth, Gagnon, компонентами которой являются мясная вода, пептон Difco, глюкоза и кровь. В настоящее время описаны различные модификации этой среды (А. А. Ленцнер, М. Э. Микельсаар, 1966; Werner, 1965, и др.). Mitsuoka с соавторами (1964) разработали селективную среду с неомицином и бриллиантовым зеленым.

Значительная роль в поддержании нормального ценоза в кишечнике принадлежит лактобактериям. Эта группа обнаруживается в толстокишечном содержимом почти у всех обследуемых (О. П. Марко, 1967; М. Э. Микельсаар, 1969; Н. Н. Лизько, 1970, и др.). Тем не менее

если А. А. Ленцнер с соавторами (1966) обнаружили лактобактерии также у всех 11 обследованных здоровых взрослых людей, то Ketyi, Вагпа высеяли их лишь в 28% случаев. Подобные расхождения, на наш взгляд, встречаются из-за разнообразия методических подходов.

Недостаточно четко еще определена возрастная зависимость содержания лактобактерий в содержимом толстой кишки. Например, Haepel (1963) отмечал у людей пожилого возраста нарастание количества микробов в 1 г кала, Gorbach с соавторами — некоторое снижение, а Lerche, Reuter (1962) вообще не находили их у подобного контингента. По данным М. Э. Микальсаар не существует больших возрастных различий в содержании лактобактерий в кишечной флоре. Среднее количество лактобактерий в 1 г фекалий составляет 10^6 — 10^7 ; хотя диапазон колебаний достаточно велик — от 10^4 до 10^9 .

Из кишечника здорового человека чаще высеваются грамположительные палочки длиной до 4—5 мкм, расположенные поодиночке или короткими цепочками, неподвижные, не образующие спор, нередко с зернами волютина (Н. С. Королева, 1959). Оптимум роста 37°C . Лактобактерии являются факультативными анаэробами или микроаэрофилами. На агаре растут мелкими, нежными колониями с гладкими или изрезанными краями («паучкообразные»). На среде МРС-4 (см. ниже) чаще вырастают гладкие, средние по величине, выпуклые, белые колонии, иногда с коричневым пигментом в центре, хотя могут быть более крупные, шероховатые, молочно-белые колонии (А. А. Ленцнер и др., 1966; Н. Б. Тарасова, 1969). Они могут напоминать форму «пушиннок» или «запаятых» (К. Я. Соколова, 1972). Пределы кислотности, образуемой ими при свертывании молока, достигают 180 — 200° Тернера (О. П. Марко, 1967). В здоровом кишечнике доминируют молочнокислые палочки в процессе диссоциации и встречаются в 3 формах с преобладанием переходных от «М» (мукоидной) к «R» (О. К. Палладина и др., 1948).

Недостаточно изучен вопрос о видовом составе лактофлоры. Ряд исследователей (Н. С. Королева, 1959; Gorbach e. a., 1967) считают основным видом, встречающимся в кале здоровых людей, *Lactobacillus acidophilus*. Однако работами В. М. Суденко (1964), А. А. Ленцнера с соавторами (1966), Reuter (1965) убедительно показана видовая неоднородность лактобактерий кишечной

флоры, хотя еще четко не определено, какой из видов встречается более постоянно.

Среди 43 штаммов, выделенных из 50 проб кала от 21 здорового человека, Lerche, Reuter (1962) определили следующие виды: *L. lactis*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. buchneri*, *L. leichmanii*, *L. brevis*, *L. fermenti*. Выделялись как один вид, так и их комбинации. Каких-либо закономерностей в выделении разных видов отмечено не было. Между тем В. И. Суденко (1964) не выделял *L. fermenti* при обследовании 60 человек и определял как «основную» лактофлору виды *L. casei* и *L. plantarum*. Симпозиум по микробиологии питания, прошедший в Бад-Годесберге в 1963 г., ведущее место в составе кишечной флоры отвел *L. acidophilus* и *L. fermenti*, а другие виды были признаны факультативными. Эти данные подтверждаются исследованиями А. А. Ленцнера с соавторами (1966, 1968).

Со значительными трудностями сталкивается микробиолог при изолировании лактобактерий из полибактериального сообщества, какими в первую очередь являются фекалии. Все истинно молочнокислые бактерии очень требовательны к источникам питания и хорошо растут только на сложных средах. Основой питательных сред является ацетатный агар Рогозы. В последние годы с успехом применяются модифицированные А. А. Ленцнером и М. А. Тоом (1963) ацетатный агар — АЦА, полужидкая среда МРС-2 с 0,15% агара и плотная среда с 2,5% агара — МРС-4. В обе среды входит 0,04% сорбиновой кислоты. Реакция среды кислая (рН 5,0—5,1). С целью экономии сложных питательных сред Л. И. Адельсон (1970) предлагает использовать для количественного учета лактобактерий вместо чашек Петри панельки из органического стекла.

Для идентификации видов лактобактерий используют до 16 биохимических и физиологических тестов (М. Н. Воронина, А. А. Ленцнер, 1968): расщепление глюкозы с образованием газа, рост при 0,4% типоя и при $t+25^{\circ}\text{C}$, предельное кислотообразование и наличие зерен волютина, ферментация многочисленных углеводов и др.

При определении состава кишечной микрофлоры почти никем не определялись катенабактерии (*Catenabacterium*). Лишь в обзоре группы крупных специалистов, возглавляемой Braun (1967), отмечено, что выявляются

они в фекалиях относительно постоянно и количественно не уступают содержанию бифидобактерий и бактероидов, составляя lg 7—9. Находили их также и в тонкой кишке (lg 5—7). Предполагают, что значение катенабактерий для макроорганизма, возможно, сходно с таковым лактобактерий. Катенабактерии являются строго анаэробными аспорогенными, неподвижными грамположительными палочками одинаковой длины. Чаще располагаются цепочками, не образуют спор, каталазы и нитраты (Prevot e. a., 1967). Углеводы расщепляют без газа, продуцируют большое количество молочной кислоты. На чашках с кровавым агаром они растут, по наблюдениям Вауп с соавторами (1967), в виде плоских коричневых колоний в S-, R-форме, с выступающими в середине в виде сине-зеленых точек. Несмотря на такой отличительный признак, дифференцировать их сложно, особенно от бифидобактерий. Для большей надежности выделения катенабактерий из испражнений Вауп с соавторами (1967) рекомендуют пользоваться агаром с сорбиновой кислотой.

Хотя положение катенабактерий в составе нормальной кишечной микрофлоры еще не определено, мы полагаем возможным причислить их к облигатным микроорганизмам. Основанием к тому является, на наш взгляд, постоянство обнаружения у здоровых людей (Вауп e. a., 1967), значительное количественное содержание и предполагаемая положительная роль в микроценозе толстой кишки. Все изложенное позволяет заключить, что группа катенабактерий, как и других аспорогенных анаэробных микроорганизмов (Prevot e. a., 1967), должна привлечь внимание специалистов.

Несмотря на убедительные данные литературы о выраженном преобладании в составе кишечной микрофлоры человека анаэробных бактерий, нельзя недооценивать значение для макроорганизма обширной по видимому составу группы микробов, относящихся к семейству Enterobacteriaceae кишечных палочек — эшерихий (*E. coli*).

В трудах И. В. Голубевой (1950), Л. Г. Перетца (1955), Кауфманн (1959, 1966) описаны многие важные характеристики этой группы энтеробактерий. В настоящее время можно считать доказанной положительную роль кишечных палочек для жизнедеятельности организма человека. Микробы рода *Escherichia* выделяются

из кишечника уже у грудных детей, но количество их при этом очень колеблется. У младенцев, находящихся на искусственном вскармливании, как и у взрослого человека, *E. coli* являются обязательной составной частью кишечной микрофлоры. У взрослого человека пределы колебаний минимальных и максимальных количеств в 1 г пробы представлены широким диапазоном — от 10^3 — 10^4 до 10^9 , хотя среднее количество чаще составляет $p \cdot 10^6$ — $p \cdot 10^7$.

Микроорганизмы рода *Escherichia*, по определению Кауфмана, представляют собой «обширный вид серологически родственных граммотрицательных, не образующих спор палочек, как правило, подвижных. Образуют индол, дают отрицательную реакцию Фогеса — Проскауэра и положительную с метилротом; не расщепляют мочевины и обычно не утилизируют цитрат аммония. Не разжижают желатину. Способность расщеплять лактозу — хорошо известное свойство *E. coli*. Однако встречаются штаммы, ферментирующие этот углевод с запозданием или совсем не ферментирующие его». Кауфман (1966), Knothe с соавторами (1969) считают, что если по другим признакам, кроме разложения лактозы, культуры ведут себя как типичные *E. coli*, то, несмотря на отсутствие этого признака, их следует обозначать как эшерихии, а не *Paegasoli*. Часто встречаются такие виды, которые хотя и с большим запозданием, даже через 20—30 дней, но все-таки расщепляют лактозу, что еще раз подтверждает принадлежность их к кишечным палочкам. Известно, что 90% всех эшерихий ферментируют лактозу уже на 1—2-й день, а другие 5—6% — после длительной инкубации. Исходя из этого рекомендуют определять для более быстрой бактериологической диагностики β -галактозу, что помогает разделять лактозонегативные от лактозопозитивных культур (Knothe et al., 1969).

К сожалению, до настоящего времени нет возможности для проведения типирования эшерихий (непатогенных), выделяемых из кишечника человека, в обычных условиях бактериологических лабораторий. Отсутствуют наборы сывороток, и поэтому процесс типирования очень трудоемок. В данном случае колицинтипирование, применяемое в эпидемиологической практике, без установления серотипа недостаточно. Между тем Ф. Кауфман (1959), используя метод серотипирования, сумел пока-

зять, что в различное время или одновременно в кишечнике одного и того же человека могут встречаться многочисленные типы эшерихий. Например, среди 41 колонии, выделенной из испражнений здорового человека, было 22 разных типа, из которых через год обнаруживались только 2, а среди 43 колоний, выделенных у больного (при 14-кратном исследовании в течение 6 мес), выявлено 10 типов. Типы кишечных палочек у этих двух людей не были идентичными.

В настоящее время более квалифицированное решение и четкая идентификация выделяющихся из кишечника грамотрицательных аэробных бактерий доступны лишь специализированным хорошо оснащенным центрам, так как нередко встречаются культуры, для распознавания истинной природы которых требуется длительное всестороннее изучение. Представляется, что при более широкой доступности метода серотипирования появится возможность установления «специфических» серотипов эшерихий для нормальной кишечной микрофлоры и серотипов, чаще встречаемых при дисбактериозе. Об участии эшерихий в некоторых неспецифических воспалительных заболеваниях кишечника будет сообщено в главе IV.

И, наконец, последними в табл. 5 облигатными представителями нормальной кишечной микрофлоры, на которых мы остановимся, являются энтерококки (*Enterococcus*, *Streptococcus* D); высеваемые из испражнений в 80—100% случаев. Выявление энтерококков у здоровых людей лишь в 19,7% (Ф. Л. Вильшанская, 1970), по всей вероятности, связано с техническими погрешностями. По данным различных исследователей, среднее количество энтерококков в 1 г фекалий определяется с большим диапазоном — 10^5 — 10^7 . Пределы колебаний минимальных и максимальных количеств находятся между 10^3 и 10^9 /г.

В окрашенном по Граму препарате энтерококки достаточно полиморфны: от типичных овальных, ланцетовидных диплококков до круглых кокков, располагающихся поодиночке, группами, короткими и длинными цепочками (А. В. Драбкина, 1952). Число коротких цепочек увеличивается по мере старения жидкой культуры и в средах с желчью, что свидетельствует, по мнению А. П. Калины (1970), о неблагоприятных условиях для жизнедеятельности энтерококков. На сахарном агаре, как и на кровяном, микробы чаще вырастают в виде мел-

ких, выпуклых, гладких, полупрозрачных нежных, серовато-белых или серебристых колоний. Из испражнений человека, как правило, высеваются следующие виды энтерококков: *Str. faecalis*, *Str. faecium*, *Str. durans*, *Str. glycerinaceus*, *Str. liquefaciens*, *Str. zymogenes*, *Str. bovis*. Из одной пробы кала одновременно может выделяться несколько видов энтерококков, однако доминирующими видами в кишечной флоре здорового человека являются *Str. faecalis* (составившие, по данным Beloin e. a., 72% из 979 выделенных штаммов) и *Str. faecium* (Braun e. a., 1967). Сюда же причисляют и *Str. glycerinaceus*. Guthof (1967) чаще находил у грудных детей вид *Str. faecalis*. Виды *Str. durans*, *zymogenes* и *liquefaciens* встречаются в кишечнике редко, причем полагают, что последний из них встречается лишь при заболеваниях пищеварительного тракта (Guthof, 1957). У лиц, длительно контактирующих с животными, высеивается вид *Str. bovis* (Braun e. a., 1967). От других стрептококков энтерококки отличаются по антигенному строению, на основании чего Lancefield включила их в группу D. По биологическим и культуральным свойствам эта группа объединяется по «комплексу Шермана».

Внутривидовую дифференцию энтерококков Г. П. Калина (1971) рекомендует проводить по 13 признакам, отражающим ферментативные, редуцирующие и гемолитические свойства. Описан также дифференциальный метод, при котором учитывается разная степень чувствительности различных групп и видов к антибиотикам (Glanceas, 1968). При использовании для этих целей дисков, пропитанных метициллином (5 мг) и оксациллином (1 мг), Graevenitz с соавторами (1970) установили, что все штаммы *Str. faecalis* из 93 изученных и все 10 штаммов *Str. faecium* устойчивы к этим веществам. В то же время чувствительность к метициллину и оксациллину стрептококков групп А, В, С и др. равна 100% (63 из 63). Энтерококки видов *durans*, *bovis* и др. относятся к антибиотикам по-разному: 8 из 13 чувствительны к метициллину и 9 из 13 — к оксациллину.

Выделение и количественный учет энтерококков из испражнений представляет непростую задачу, так как на применяемых средах, чаще всего мясо-пептонном агаре с 1% глюкозы или с 5% крови, обильно вырастают и другие бактериальные виды, морфологически трудно дифференцируемые. Для создания селективности реко-

мендуют к среде добавлять азид натрия или кристалл-виолет (Р. Н. Киселев, 1967).

Перечень микроорганизмов, являющихся факультативными для содержимого толстой кишки здорового человека может быть достаточно длинным, так как здесь, как мы уже говорили, спорадически встречаются патогенные, условно патогенные и сапрофитные виды микробов. Мы описали лишь те бактериальные виды, которые встречаются в составе всей ассоциации кишечной флоры более или менее постоянно.

Обозначенная в табл. 5 группа так называемых аэробных энтеробактерий (за исключением эшерихий и протеев) является собирательной, куда могут быть отнесены различные представители семейства *Enterobacteriaceae*.

В последние годы в литературе стали чаще описываться микроорганизмы родов *Arizona*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Hafnia*, но лишь в связи с заболеваниями кишечника. Имеющиеся сведения о нахождении некоторых из них в кишечнике здоровых людей мы представим в порядке изложения материала. Прежде в составе нормальной кишечной микрофлоры, помимо эшерихий и протеев, выделяли в основном так называемые «параколи», которые при диагностике чаще объединялись одним признаком — отношением к лактозе. Однако, как мы уже говорили, многие из подобных микроорганизмов, по наблюдениям Knothe с соавторами (1969), лактозу все-таки ферментируют, хотя и значительно позже, и являются, следовательно, обычными эширихиями. В связи с этим по рекомендации Субкомитета по таксономии *Enterobacteriaceae* микробы «Paracolon-группы» совсем не внесены в квалификационную систему. В настоящее время рабочей классификацией аэробных энтеробактерий следует считать схему Ewing (1969). Эта схема была положена в основу номенклатуры, рекомендованной Подкомитетом Американского общества микробиологов при подготовке восьмого издания определителя Bergy:

Номенклатура *Enterobacteriaceae* (Ewing, 1963, 1969)

Семейство IV *Enterobacteriaceae*

Триб I : *Escherichieae*

Род I : *Escherichia* (*E. coli*)

Род II : *Shigella* (*S. dysenteriae*)

Триб II : *Salmonelleae*

Род I : *Salmonella* (*S. cholerae-suis*)

Род II : *Arizona* (*A. hinshaurii*)

Род III : *Citrobacter* (*C. freundii*, Bethesda — Ballerup)

Триб III : *Klebsielleae*

Род I : *Klebsiella* (*K. pneumoniae*)

Род II : *Enterobacter* (*E. cloacae*)

Род III : *Hafnia*

Род IV : *Serratia* (*S. marcescens*)

Триб IV : *Proteae*

Род I : *Proteus* (*P. vulgaris*)

Род II : *Providencia* (*P. alcalifaciens*).

Все перечисленные представители семейства *Enterobacteriaceae* являются грамотрицательными, аэробными и не образующими спор палочками, подвижными или неподвижными. Растут на обычных питательных средах, расщепляют глюкозу с образованием или без образования газа и редуцируют нитриты из нитратов. Приведенные в номенклатуре разделения семейства на группы осуществляются сначала с помощью биохимических методов; затем по серологическим признакам устанавливается принадлежность к соответствующей серологической подгруппе и, наконец, определяются серотипы с последующим установлением био- и фаготипов.

Методы идентификации бактерий семейства *Enterobacteriaceae* читатель найдет в работе Knothe с соавторами (1969) и в статьях, посвященных отдельным родам этого семейства, на которые ниже имеются соответствующие ссылки в тексте.

Ферментативные и антигенные свойства *Citrobacter* сходны со свойствами *Salmonella* и особенно *Arizona*. Дифференциация их усложняется тем, что сальмонеллезные диагностические О-сыворотки не адсорбированы от антигенно-родственных О-групп (которых известно уже до 26) *Citrobacter*. Поэтому для идентификации рекомендуют иметь дополнительные тесты: цитробактер в отличие от аризоны не способен декарбоксилировать лизин, вырастают на среде с KCN (С. Н. Кагановская, В. П. Рагинская, 1973).

В здоровом кишечнике *Citrobacter* обнаруживают довольно редко — от 1,64% (Kohlich, Webershinke, 1963) до 20% случаев (Kaiser e. a., 1966). В настоящее время для дифференциальной диагностики *Escherichia* и *Klebsiella* (*Aerobacter aerogenes*) большее значение придается KCN-тесту и тесту декарбоксилирования глютаминной кислоты, чем реакции с метилротом и Фогеса—

Проскауэра (первая из которых, как известно, у клебсиелл бывает отрицательной, вторая — положительной). Клебсиеллы обычно сбраживают лактозу, образуют капсулу и нередко продуцируют слизь. Хотя для клебсиелл достаточно типичным свойством является разложение мочевины, однако их уреазная активность менее выражена, чем у бактерий группы *Proteus*.

Клебсиеллы встречаются у здорового человека в дыхательных путях и кишечнике. Частота находок в испражнениях колеблется от 16% (Knothe e. a., 1969) до 42% (Papavassiliou, 1963). Описаны методы выделения клебсиелл из кала и тесты для их идентификации (В. П. Рагинская, Г. Л. Родионова, 1965).

Род *Enterobacter* включает *E. cloacae*, *E. aerogenes*. *Hafnia* впервые описаны только в 1954 г. Они не ферментируют лактозу, дульцит, сорбит, адонит и имеют определенное биохимическое сходство и антигенное родство с шигеллами. Для более четкой идентификации культуры следует выращивать при разных температурах (37° и 22°C). В частности, при 22° ферментируется лактоза, образуется H₂S, бывает отрицательной реакция с метилротом и положительная — Фогеса—Проскауэра. Биохимически достаточно гомогенная группа (А. В. Батуро, 1972). Бактерии рода *Enterobacter*, включая *Hafnia*, находят у здоровых людей в 15—25% случаев (Papavassiliou, 1963; Knothe e. a., 1967).

О наличии в кишечнике здорового человека бактерий рода *Serratia* известно чрезвычайно мало. Их считают возбудителями инфекционных процессов в дыхательных путях. Иногда их выделяют из кала при заболеваниях кишечника (Knothe e. a., 1969).

Сведений о значении названных групп микроорганизмов в нормальной микроэкологии, об их количественном содержании в составе кишечной микрофлоры здоровых людей мы в литературе не встретили. В связи с этим представляется особенно важным при изучении кишечной микрофлоры проведение более точной идентификации всех энтеробактерий, выделяемых от здоровых и больных людей. Это важно еще в связи с признанием в последние годы их этиологической роли в ряде заболеваний кишечника (см. главу IV, раздел 4).

До настоящего времени не решен вопрос о месте в микроценозе кишечника бактерий рода *Proteus*. Многие авторы вовсе их не описывают в составе кишечной микро-

флоры. Другие, также считая их не характерными для здорового кишечника микроорганизмами, обнаруживали их при исследовании кала в 1,6% (О. П. Марко, 1967), 8,2% (Т. В. Смирнова, 1959), 9,8% случаев (Т. Н. Белова, 1969). Третья же группа исследователей считает протеи постоянными обитателями кишечника здорового человека. Столь выраженные разногласия объясняются, на наш взгляд, прежде всего различиями в методических подходах. В одних случаях учет проводится по росту микробов на твердых средах — агаре Эндо с желчью, бактоагаре «Ж» либо по наличию ползучего роста — при посеве на скошенный мясо-пептонный агар по Шукевичу (Т. В. Смирнова, Т. Н. Белова, О. П. Марко), в других констатировался лишь факт разложения мочевины в жидкой среде (Н. Н. Лизько, Haepel). Не считая абсолютно достоверным метод, применяемый в первом случае, мы находим результаты, полученные во второй группе, еще менее убедительными. Известно, что мочевины могут разлагать и бактерии других видов (из рода *Bacteroides*, *Klebsiella*, *Alcaligenes faecalis* и др.).

Род *Proteus* включает виды: *vulgaris*, *mirabilis*, которые взаимно связаны, обычно разжижают желатину и обозначены Кауфман (1959) как «*Proteus hauseri*». По наблюдениям некоторых авторов, *Pr. vulgaris* чаще, чем *Pr. mirabilis*, обнаруживаются во внешней среде и в фекалиях здоровых людей, тогда как другие виды преимущественно выявляются в патологическом материале (Т. В. Смирнова, 1959, и др.). В работах последних лет (В. М. Витвицкий, 1970) выделен дополнительно вид *Pr. ruogenes*, показано наличие множества биохимических вариантов протеев, описано 6 новых серологических групп и 40 серотипов. Кауфман обнаружил 49 обособленных О- и Н-антигенов. Достаточно убедительно доказано, что многие из протеев могут обладать выраженными патогенными свойствами и являться причиной ряда тяжелых заболеваний человека.

Бактерии рода *Pseudomonas* в кишечнике здорового человека обнаруживаются редко (0—20% случаев), хотя количество их в случаях находок может составлять 10^8 в 1 г испражнений. Псевдомонады обитают преимущественно в воде и в почве. Это грамотрицательные бесспорные палочки, подвижные или неподвижные. Производят растворимый в воде, диффундирующий в среду

пигмент зеленого цвета, многочисленные ферменты; имеют капсулу, строгий аэроб.

Стрептококк и группы А (α и β) чаще встречаются в полости рта человека. В кишечнике здорового человека обычно не обнаруживаются. Однако в случае выявления количество их в 1 г кала может быть достаточно велико — до 10^8 г/г. Причислить выделенную культуру кокков к роду *Streptococcus* не всегда легко. Часто при размножении в тканях или на поверхности слизистых оболочек они дают лишь диплококковые формы (В. Д. Штибен, И. К. Бабич, 1955). Решающим является получение регулярных, хотя бы коротких цепей в 4—6 клеток (лучше в жидких средах с нативным белком). На агаре образуют мелкие полупрозрачные сероватые колонии. Величина зоны гемолиза варьирует. Оптимум роста 37°C . На среде без крови или сыворотки не растут.

Большое внимание микробиологов и клиницистов привлекают стафилококки, которым посвящено значительное количество публикаций. Эта проблема подробно изложена в монографиях Г. Н. Чистовича (1961) и Г. В. Выгодчикова (1963). Лабораторные подходы описаны, кроме того, в методических указаниях, изданных в 1963 г. Стафилококки постоянно находятся на коже и слизистых оболочках полости рта. Патологические процессы чаще обусловлены гноеродными стафилококками, обладающими признаками патогенности, о которых в практических лабораториях судят главным образом по способности гемолизировать эритроциты, коагулировать плазму, продуцировать лецитиназу. Образование пигмента, как и ферментация маннита, не является, по мнению Г. В. Выгодчикова (1963), критерием для определения патогенности стафилококков.

Частота находок в кишечнике стафилококков колеблется от 1,2—2,2% (Ф. Л. Вильшанская) до 47—50% (Кетуи Вагна, Наепел) и даже до 68,5% (М. Э. Микельсаар). Из ряда причин, с которыми могут быть связаны столь существенные различия, основные сводятся к отсутствию единообразия в методических подходах. И. Р. Дробинский, например, учитывал отдельно белый и золотистый стафилококк, Ф. Л. Вильшанская — гемолитический и негемолитический, М. И. Гринзайд с соавторами (1964) — только «патогенные» стафилококки (коагулирующие плазму и продуцирующие гиалуронидазу, α - и β -токсины и др.) и т. д. Количественный учет стафило-

кокков при посеве испражнений на агар с кровью или молоком значительно усложняется из-за роста здесь одновременно и других микроорганизмов. Более полным учет количественного содержания стафилококков возможен на средах, содержащих большое количество поваренной соли (до 10%), на которых другие бактериальные виды почти не вырастают. Добавление же к такой среде яичного желтка дает возможность подсчитывать абсолютные количества лецитиназопозитивных колоний, т. е. стафилококков, обладающих признаками патогенности. Г. Н. Чистович (1961), Г. В. Выгодчиков (1963) отметили, что лецитиназный признак в преобладающем большинстве случаев совпадает с коагулазной, гиалуронидазной, фибринолитической и токсигенной активностью штаммов.

Среднее количество патогенных стафилококков в 1 г кала здоровых людей невелико — $lg 2,8$.

Клостридии широко распространены в природе (в почве, воде, кишечнике животных). В род *Clostridia* входит более 90 различных видов (Bergey, 1957), большинство из которых являются сапрофитами. Разделение рода *Clostridium* на столь большое количество видов без учета их экологии, образа жизни и роли в природе в значительной мере ограничивают значение и возможность использования такой таксономической системы при решении задач научно-теоретического и прикладного характера. В связи с этим С. Н. Румянцевым (1972) клостридии разделены на 3 группы: в первую включены возбудители процессов брожения, т. е. большая часть известных видов клостридий; во вторую группу, несколько менее многочисленную, входят возбудители процессов гниения, которые обладают протеолитическими свойствами и способны разлагать углеводы, и в третью наименьшую группу включены патогенные клостридии — возбудители клостридиозов животных и людей. Большинство авторов находят клостридии в кале 51—89% здоровых людей со средним содержанием $lg 4,2$ в 1 г. Следует оговорить, что по существующим методикам чаще учитываются споровые формы, а вегетативные выпадают из поля зрения. Hill с соавторами (1971) дифференцируют лецитиназоположительные и лецитиназоотрицательные, которые находятся примерно в соотношении 1:10. Существуют две диаметрально противоположные точки зрения о положении клостридий в микрофлоре

Толстой кишки здорового человека: по одной — эта группа микробов вообще не характерна для здорового кишечника (Haepel, 1970) и частота находок возрастает лишь с возрастом обследуемого (Hoffman, 1966), а по второй — клостридии присутствуют в кишечнике постоянно и уменьшение содержания является неблагоприятным признаком (Е. И. Оленева, 1955). Пока, по-видимому, более правильным следует считать их факультативными организмами для толстой кишки, и нарастание их количества характеризует «неблагополучие» в составе флоры, хотя выраженной зависимости между происхождением штаммов (от больных и здоровых) и их токсичностью не установлено (В. В. Хазанов, 1969).

У здорового человека, по наблюдениям Г. И. Сидоренко (1965), чаще встречается *Cl. perfringens* типа D (650 штаммов из 920 изученных). В анамнезе таких людей длительное время не было никаких кишечных расстройств.

В составе кишечной микрофлоры людей в последние годы стали описывать группу грамтрицательных анаэробных кокков, принадлежащих к роду *Veillonella*. Эти микроорганизмы, являясь относительно постоянными обитателями полости рта, в микрофлоре кишечника здорового человека встречаются нечасто и составляют 5—10% общей массы микробов (Braun e. a., 1967). Количественное содержание их в 1 г фекалий колеблется от 0 до 10^8 (Mitsuoka e. a., 1965), однако Hill с соавторами (1971) считают, что в среднем оно составляет lg 3,8—5,8. Самостоятельной группой в этом роде выделяются *Neisseria* (Prevot, 1967) и следующие виды: *V. parvula*, *V. alcalescens*, *V. abilis*, *Neisseria remiformis*, *discoides*. Основные различия между группой *Veillonella* и группой *Neisseria* находят в морфологии микробных клеток. Очень мелкие, круглые, единообразные кокки, вейллонеллы, вырастающие в чашках с кровяным агаром в атмосфере водорода отличаются от более крупных — нейссериаподобных диплококков (Braun e. a., 1967).

Трудность культивирования и идентификации пока не позволяют проводить широкие исследования этой группы микроорганизмов.

В составе микрофлоры кишечника здоровых людей ряд авторов отмечают присутствие сарцин. Однако в качестве обитателей кишечника сарцины изучены плохо. Сарцины, как известно, круглые, грамположительные

кокки, располагающиеся по 2 и 4, иногда пакетами. Непостоянно образуют капсулу, аспорогенные. На агаре колонии мелкие, круглые, выпуклые, чисто белого, иногда желтоватого цвета. Гемолиза не вызывают. Для человека малопатогенны (В. Д. Штибен, И. К. Бабич, 1955).

При исследовании кишечной микрофлоры человека в основном учитывают дрожжевые и дрожжеподобные грибы рода *Candida*, либо суммарно обе группы, либо обособленно выделяют кандиды. Из испражнений детей нередко высеваются грибы рода *Penicillium*, *Cladosporium*, *Aspergillus* и *Mucor* (Т. Ф. Шевченко, 1974). Вероятно, в связи с этим показатели частоты их находок и количественного содержания колеблются в широком диапазоне.

Для количественного учета грибов при посеве испражнений существенным является освобождение от сопутствующих микроорганизмов. С этой целью используют кислые, богатые углеводами среды и выращивают при 22—27° С. Развитие у больного дисбактериоза, снижение реактивности макроорганизма благоприятствуют развитию кандидозных заболеваний, о чем мы подробнее скажем в главе IV.

Таким образом, нами кратко охарактеризованы группы микроорганизмов, постоянно или спорадически обитающие в кишечнике здорового человека.

Разумеется, этим не ограничивается весь перечень бактериальных видов, которые можно выделить дополнительно к названным. Однако для этого требуется разработка вспомогательных бактериологических и биохимических методов, полноценных селективных и дифференциальных сред, доступных тестов для идентификации бактериальных видов и т. д.

ГЛАВА III

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОФЛОРЫ ОРГАНИЗМА ПОД ВЛИЯНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ

Как указывалось в главе I настоящей монографии, макроорганизм и его микрофлора являются взаимозависимыми и взаиморегулируемыми биологическими системами, составляющими как бы единое целое. Мы анализировали изменения микрофлоры, зависящие от возраста, времени года, характера питания и других факторов, воздействующих на макроорганизм в «физиологических пределах».

Материалы этой части монографии касаются изменений микрофлоры под влиянием различных неблагоприятных факторов, превышающих «средние физиологические нормы».

В настоящее время накопились наблюдения, свидетельствующие о том, что характеристика микрофлоры является весьма чувствительным индикатором иммунореактивного состояния макроорганизма и может служить в известной мере как прогностическим показателем, так и критерием оценки эффективности терапевтических воздействий.

В лаборатории Н. Н. Клемпарской разработана система простых тестов для оценки изменения микрофлоры как одного из показателей естественного иммунитета при радиационных поражениях, но в настоящее время применяемая при изучении самых различных состояний и заболеваний организма.

Принципы сводятся к изучению не всей флоры того или иного участка, а выборочно — определенных видов по количественным и некоторым качественным признакам. Так, микрофлора кожи изучается с помощью отпечатков на предметных стеклах с питательной средой, прикладываемых к тем или иным участкам кожи (чаще ладонной поверхности нижней трети предплечья) с последующей инкубацией в термостате и учетом результатов.

При изучении микрофлоры кожи используется в основном две среды: среда Коростелева (мясо-пептонный агар с маннитом и ин-

дикатором, а также ингибитором роста избыточной флоры — бром-тимолблау) для учета общей обсемененности кожи и кровяной агар (5% дефибрированной крови) для учета гемолитических форм как показателя появления флоры с более патогенными свойствами. Иногда используют среду Эндо.

Отпечатки на среде Коростелева, полученные с поверхности кожи здоровых лиц или из ее более глубоких слоев, после обработки 0,25% раствором нашатырного спирта дают рост не более 30—40 колоний, причем гемолитические формы отсутствуют.

Изучение флоры зева и влагалища проводят с помощью дисков, которые прикладывают к слизистой оболочке с последующим отмыванием в пробирке с 5 мл физиологического раствора и посевом на среду Эндо. Диски размером 5 мм приготавливают из фильтровальной бумаги, которые перед опытом стерилизуют. Показателем нарушения иммунологической защиты считается обнаружение повышенных концентраций *E. coli* (Н. Н. Клемпарская, Г. А. Шальнова, 1966).

На конференции «Аутофлора здорового и больного организма» (Таллин, 1972)¹ в ряде представленных работ устанавливается известная корреляция между вышеописанными показателями и уровнем некоторых специфических и неспецифических показателей иммунологической реактивности организма. Сдвиги в микрофлоре полости рта или кожи с использованием тестов Н. Н. Клемпарской и Г. А. Шальной были обнаружены при стоматитах, хронических тонзиллитах до и после операции, при шизофрении, нейроциркуляторной дистонии, у онкологических больных, причем имела известная корреляция между характеристикой микрофлоры и, например, состоянием операбельности онкологических больных (М. Д. Мосненко и др., 1972)¹.

Наряду с этими простыми тестами исследования проводятся и с использованием методов более детального качественного и количественного изучения микрофлоры.

1. ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОФЛОРЫ В «ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ» УСЛОВИЯХ

Бурное развитие науки и техники в текущем столетии позволило человеку начать освоение океанских глубин, отдаленных районов земли и, наконец, иных планет. При освоении всех этих пространств человек сталкивается с «экстремальными», необычными условиями окружающей его среды и большими перегрузками — физическими (тем-

¹ См. сноску на стр. 23.

пература, давление, состояние невесомости), психически и психологическими. В связи с этим возникла необходимость всестороннего изучения контингентов людей, отбираемых для подобных профессий, не только по чисто физиологическим и физическим параметрам, но и по изменению их микрофлоры в процессе тренировок, как чувствительного показателя баланса между организмом и его флорой, являющейся потенциальным источником эндогенных инфекций, а также показателя иммунологического состояния макроорганизма, определяющего его восприимчивость к инфекции вообще.

В настоящее время показано, что даже при работе в безоконных помещениях у рабочих на 13% увеличивается выделение гемолитической флоры с кожной поверхности в сравнении с контролем (А. П. Волкова и др., 1972)¹. Выявлены различия в составе микрофлоры дыхательных путей у больных, которым применяли искусственное дыхание. Особенно выраженные изменения наблюдали при сочетании искусственного дыхания и антибиотикотерапии (Нотманн е. а., 1974). Нарастание гемолитической микрофлоры наблюдается и у подводных пловцов в период интенсивных тренировок (Х. М. Векслер и др., 1972)¹. При этом повышается обращаемость к врачу с заболеваниями верхних дыхательных путей и гнойничковыми поражениями кожи. Через 7 сут пребывания в подводных лабораториях у акванавтов в коже наружных слуховых проходов и слизистых оболочек носа и глотки увеличивается высеваемость гемолитических форм бактерий (с 47 до 56%) и плазмокоагулирующих стафилококков (с 38 до 54%). Эти явления сочетаются с заболеваниями кожи и верхних дыхательных путей (П. Н. Сахно, С. А. Гуляр, 1972)¹.

У моряков, плавающих в арктических морях, также наблюдается изменение микрофлоры кожи и верхних дыхательных путей (Б. И. Василевский, 1972; Н. Б. Мордвинова и др., 1972)¹.

Увеличение носительства патогенных стафилококков, особенно в верхних дыхательных путях (в среднем 50%) и в меньшей степени на коже (7—10%), как правило, было связано с носительством их в верхних дыхательных путях. Различными заболеваниями кожи стафилококковой этиологии страдают 50% состава экипажей.

¹ См. сноску на стр. 23.

Интересно, что среди моряков, плавающих в тропических широтах, всего 17% экипажа болеют аналогичными заболеваниями. У моряков первой группы повышенная заболеваемость сочеталась с понижением уровня показателей неспецифической резистентности организма — комплемента, лизоцима, бактерицидной активности слюворотки. Титр же стафилококкового анти- α -токсина был в 1,8 раза выше, чем у здоровых (Н. Б. Мордвинова и др., 1972).

Особенно важны подобные исследования в отношении членов экипажей, отправляющихся на длительные сроки в Антарктику и готовящихся к полету в космос. Изучение изменения микрофлоры в этих условиях и аутоинфекций, с ними связанных, позволит определить дополнительные тесты при отборе команд.

Особенное внимание в настоящее время уделяется изучению биосферы Антарктики. Этот интерес связан с рядом проблем. Антарктика по своим геофизическим, метеорологическим характеристикам рассматривается как аналог Марса (Randall, 1968). В связи с этим изучают возможность выживания различных микроорганизмов в климатических условиях этой области планеты с точки зрения оценки возможных форм жизни на Марсе и возможности заражения внеземных тел. Так, чрезвычайно интересно наблюдение о выделении из замороженных фекалий и продуктов, оставленных антарктической экспедицией 1911 г. жизнестойких микробов. Через 50 лет при высеве оказались жизнеспособными аэробные и анаэробные споро- и неспорообразующие бактерии, актиномицеты, дрожжи и плесени. Колиподобная флора, оказавшаяся менее устойчивой, не была обнаружена (Meurer *et al.*, 1963).

В лабораторных условиях, имитирующих обстановку на Марсе, при различных режимах хранились в течение 3 лет микроорганизмы, выделенные из почвы Антарктики. Почвенные дифтероиды составили 90% выживших микробов, в связи с чем предполагают, что этот тип микробов является наиболее вероятной формой жизни на Марсе, если таковая существует (Cameron, Congew, 1971). В аналогичных условиях показана возможность размножения ксерофильных микроорганизмов, а также галофильных (способных расти на среде, содержащей 20—25% NaCl), выделенных из почвы тундры и Антарктиды. Подобные штаммы охарактеризованы как микро-

кокки и *V. megaterium*, (А. А. Имшенецкий и др., 1973). В разных районах Антарктики — различная характерная флора и фауна. Хотя большинство проб воздуха и льда стерильны (Sieburth, 1965), из воздуха можно выделить грибы различных видов и родов. Так как они отличаются от грибов, выделенных из почвы, предполагают, что они занесены из других районов земного шара (Corte e. a., 1964). В некоторых районах Антарктики стерильна почва. Теневые стороны континента содержат большие количества микробов: доминирующими являются гетеротрофные микроорганизмы (Randall, 1968). Типичные обитатели почвы — представители рода дифтероидов (Camegon e. a., 1971). В районах обитания пингвинов и местах, занятых экспедициями, микрофлора более богата. Некоторые «пришлые» формы скоро гибнут, тем не менее предполагается возможность изменения индогенной флоры Антарктики в процессе ее освоения (Boyd e. a., 1966). В связи с относительной стерильностью окружающей среды скудна флора полостей тела естественных обитателей Антарктики — птиц и млекопитающих. Однако в верхних дыхательных путях пингвинов найдены микрококки, непатогенные стафилококки и сарцины, в меньшей степени — *Corynebacterium* и *Brevibacterium*, причем виды эти не отличались от видов, вегетирующих в верхних дыхательных путях птиц более теплых краев (Morqui e. a., 1963). Тем не менее фекасы у некоторых птиц оказался стерильным (Bant, 1955), в связи с чем поставлен вопрос о возможности наличия специфической еще не открытой флоры Антарктики (Sieburth, 1965).

Таким образом, участники антарктических экспедиций попадают в чрезвычайно своеобразные условия: наличие физических и нервных перегрузок, связанных с суровым климатом, возможность контакта и обмена флорой между членами коллектива и практически отсутствие поступления микрофлоры из окружающей естественной среды.

Анализ материалов, связанных с изучением микрофлоры людей, находившихся в арктических районах Земли, показывает характерное снижение общего количества флоры у наблюдаемых лиц в верхних дыхательных путях в 4—21 раз, а на коже — в 4 раза (Р. Ю. Ташпулатов, 1969; В. В. Петросов и др., 1972). У некоторых лиц исчезали определенные представители флоры: из зева —

β -гемолитические стрептококки, из носоглотки — микокки, стафилококки, стрептококки, (Christie, 1958). Несмотря на наличие аутоинфекции (В. В. Петросов и др., 1972; Christie, 1958), создается впечатление, что общее носительство стафилококков не увеличивается (Williams, 1969)

Исследователи отмечают относительное постоянство пейзажа и незначительный обмен флоры между участниками экспедиции, несмотря на близкий контакт (В. В. Петросов, Р. Ю. Ташпулатов, Н. Б. Мордвинова, 1972; Williams, 1969).

Обращает на себя внимание вегетирование *E. coli* в полости рта к концу пребывания в Антарктике, что является показателем снижения резистентности макроорганизма. Аналогичные явления отмечают и при наблюдении за животными и людьми в условиях биоизоляции, имитирующей обстановку космических полетов. В опытах на животных (мыши, крысы, хомяки, морские свинки, собаки, обезьяны), поставленных в условия биоизоляции, и при кормлении стерильной пищей показано закономерное «упрощение», обеднение флоры кишечника, сопровождающееся потерей ряда видов и переходом в состояние носителей только одного или двух видов микроорганизмов. Наряду с этим отмечается рост более патогенной флоры. В случае изоляции группы животных последние часто гибли в условиях взаимного обмена и «наводнения» флорой, т. е. флорой одинакового состава на всем протяжении от рта до ануса (Bengson e. a., 1966)¹.

Аналогична общая тенденция изменения флоры и в экспериментах с людьми. При изучении микрофлоры кожи, зева, мочи и фекалий 6 астронавтов показано, что при их изоляции в течение 3 нед до полета число выделенных видов уменьшилось до 50%. После 2 нед полета общее число обнаруживаемых видов стало еще меньше при относительном увеличении потенциально патогенных штаммов *Candida albicans* (Taylor e. a., 1973).

Возможность обмена микрофлорой, вероятно, зависит от ряда условий опыта, длительности контактов. Так, при изучении 24 человек в течение 42 дней в условиях, имитирующих обстановку космического полета, не отмечены случаи обмена патогенным стафилококком (Lotter

¹ См. сноску на стр. 28.

е. а., 1968), тогда как в условиях годового эксперимента удалось установить передачу «меченого» колициногенного штамма *E. coli* (В. М. Шилов и др., 1972). Передача «меченого» штамма *E. coli* на 12-й день совместной изоляции 2 людей отмечена Moger (Bengson e. a., 1966).

В сравнительно недавно проведенных опытах подтверждены описанные выше закономерности. Так, у обезьян *Macaca mulatta* после 4-месячной биоизоляции отмечено уменьшение содержания *E. coli* с 10^7 до 10^3 в 1 г фекалий, уменьшилась на 2 порядка общая аэробная микрофлора при увеличении некоторых представителей анаэробной (с 10^3 до 10^7 /г). Однако через 5 мес начали исчезать как лактобациллы, так и кишечные палочки (Bengson e. a., 1970).

Упрощение микрофлоры, резкое уменьшение содержания бифидобактерий и молочнокислых бактерий (вплоть до исчезновения последних у одного из лиц) отмечено у людей в течение годового медико-технического эксперимента. Кроме того, уменьшилось количество стафилококков и дрожжей, при размножении более патогенной флоры — токсических штаммов стафилококков, гемолитических форм *E. coli* и т. д. (В. М. Шилов и др., 1972).

Важно заметить, что обеднение флоры существенно влияет на уровень иммунологической резистентности организма. В условиях биоизоляции животных Bengson с соавторами (1970) показали снижение уровня сывороточных белков, а И. М. Шустрова (1972) — редукцию лимфатических узлов, а также снижение содержания иммуноглобулинов IgG и IgM (Shurley e. a., 1973).

У полярников Антарктиды наблюдается снижение уровня неспецифической резистентности организма: уменьшается количество нейтрофилов и снижается их фагоцитарная активность (Р. Ю. Ташпулатов, 1974).

При переводе людей в обычные условия после биоизоляции существует опасность «микробного шока», а также опасность возникновения инфекций в результате взаимного инфицирования. В связи с этим применительно к проблемам космонавтики обсуждаются вопросы создания искусственной контаминированной среды внутри кабины для сбалансирования «внутренней микроэкологии» космонавта с помощью добавления микробов, исчезающих из организма, в атмосферный воздух или путем «приживания» человеку представителей «нормальной» флоры. Но оба эти способа представляют опасность в

связи с недостаточностью наших знаний о безопасности «нормальной» флоры, особенно при изменении иммунологической резистентности людей в условиях биоизоляции. Логичной представляется идея создания «коммунальной» микрофлоры у команды до полета, чтобы обеспечить иммунологическим путем безопасность возможного обмена (Bengson e. a., 1966)¹.

2. ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОФЛОРЫ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ РАДИАЦИИ

Радиационной иммунологии в отечественной литературе посвящено за последние 10—15 лет несколько монографий (В. Л. Троицкий и др., 1958, 1965; Р. В. Петров, 1962; Н. Н. Клемпарская и др., 1966). Дано описание пострadiационных осложнений, проанализированы механизмы возникновения эндогенных инфекций и течения экзогенных заболеваний. В каждой из монографий есть раздел, в котором обсуждается изменение микрофлоры при лучевых поражениях, механизм возникновения аутоинфекций как существенного элемента лучевой болезни. Н. Н. Клемпарская, Г. А. Шальнова (1966), как указывалось выше, предложили ряд простых тестов для изучения микрофлоры, являющейся чувствительным «индикатором радиационного поражения организма». Р. В. Петров (1962) рассматривает нормальную микрофлору подобно Freter (1974) как важный компонент иммунитета.

Поставив своей целью анализ и выявление определенных закономерностей в изменении нормальной флоры при различных патологических состояниях и ситуациях, мы сочли полезным составить сводную таблицу из данных авторов, изучавших изменения микрофлоры в процессе облучения различных экспериментальных животных (табл. 6).

Если в условиях биоизоляции животных, как правило, наблюдается уменьшение общего количества микроорганизмов флоры, то для радиационных поражений характерно увеличение обсемененности всех полостей. Общими чертами этих двух состояний являются: а) изменение соотношения микробных видов внутри ассоциации (для радиационных поражений — уменьшение содержания

¹ См. сноску на стр. 28.

Изменение микрофлоры организма животных при облучении и частота обнаружения различных видов микроорганизмов в крови

Вид животного	Доза облучения, рад	Орган или ткань	Характеристика	Автор, год
Крысы	825	Кишечник	Увеличение содержания колиподобных бактерий; уменьшение лактобацилл	Bell e. a. (1955)
	600		Увеличение общего числа микробов, изменение соотношения: снижение количества лактобацилл и анаэробов, увеличение содержания стафилококков и <i>E. coli</i> (100% в день гибели)	Р. В. Петров (1962)
	600—800		Увеличение общего числа микробов, <i>E. coli</i> гемолитических форм	В. А. Благодетелева и др. (1972) ¹
	4500	Кожа и зев	Увеличение количества микробов: в зеве увеличение в 3—4 раза частоты высеваемости <i>E. coli</i> и увеличение ее концентрации	Г. А. Шальнова, А. В. Смирнова (1972) ¹
Обезьяны	620	Кожа и зев	Увеличение в 2—10 раз числа микробов на коже и в 100 раз по сравнению с контролем в зеве	А. М. Улапова и др. (1972) ¹
Мыши	450—600	Кровь	В 42% случаев высевались «параколи», в 22% — <i>E. coli</i> , в 13% — протей, в 9% — псевдомонады, в 6% — стрептококки, в 2% — <i>Alcaligenes</i> , в 0,3% — анаэробы и в 3% случаев — неидентифицированные грамотрицательные палочки	Miller e. a. (1950)
Мыши, морские свинки		»	Высевались <i>E. coli</i> и «рагасоли» в 55% случаев, энтерококки — в 27%, стафилококки и	П. Н. Киселев и др. (1955)

¹ См. сноску на стр. 23.

Вид животного	Доза облучения, рад	Орган или ткань	Характеристика	Автор, год
			стрептококки — в 11%, анаэробы — в 3%, псевдомонады — в 2% и протен — в 1% случаев	
Кролики	1100— 1400	Кровь	<i>E. coli</i> и «ragacoli», стафилококки и энтерококки	В. Л. Троицкий и др. (1965)
Обезьяны		»	<i>E. coli</i> и «ragacoli», стрептококки, стафилококки и протен	В. Л. Троицкий, М. А. Туманян (1958)

лактобацилл и анаэробов, а также увеличение концентрации кишечной палочки и стафилококков в фекалиях); б) увеличение удельного веса штаммов с повышенной патогенностью и измененной характеристикой — гемолитическими, протеолитическими, индол- и сероводородобразующими свойствами и устойчивых к антибиотикам (Р. В. Петров, 1962); в) появление бактерий в местах, где обычно они не обнаруживаются — *E. coli* в ротовой полости (Г. А. Шальнова и др., 1972)¹.

Аналогичная картина наблюдается и при облучении здоровых и больных людей (табл. 7). Для облученных людей является также характерным увеличение общего числа микроорганизмов, изменение соотношения отдельных видов внутри ассоциаций, увеличение концентрации штаммов с более патогенными свойствами и заселение отдельных областей микроорганизмами, им не свойственными. Имеется определенная корреляция между степенью изменения флоры и расстоянием от места облучения. Все это свидетельствует о снижении резистентности, следствием чего является размножение микроорганизмов, особенно с более патогенными свойствами. Характерно уменьшение числа микробов, по-видимо-

¹ См. сноску на стр. 28.

Изменение микрофлоры организма человека после облучения

Объект	Доза облучения, рад	Орган или ткань	Характеристика	Автор, год
Здоровый человек	Общая на организм ¹	Кишечник	Непрерывное увеличение числа микробов, исчезновение <i>Vac. perfringens</i> и энтерококков; появление сарцин и стафилококков	Н. Н. Клемпарская, Г. А. Шальнова (1966)
		Кожа	На 6-й день — увеличение в 8—10 раз общей флоры; рост гемолитической и появление необычной флоры — спороносных палочек и протеев	
		Зев	На 3-и сутки — исчезновение тонзиллярного стрептококка, высев <i>E. coli</i> и <i>Staph. aureus</i> ; на 10-е сутки — появление дрожжеподобных грибов	
Больные раком прямой кишки	Местная 2000—2500	Кишечник	Рост содержания кишечных палочек (до четкова облучения $122 \cdot 10^7$, после — $165 \cdot 10^7$; у здоровых — $96 \cdot 10^7$). Увеличение «рагасоли», стафилококков, протей, <i>Candida</i>	В. А. Кошечных (1972)
		Кожа	Увеличение обсемененности кожных покровов, особенно <i>Staphylococcus aureus</i>	
Больные раком шейки матки	Местная 9000—12 000	Кожа	Увеличение общей обсемененности в 2—3 раза, на коже живота — в 7—8 раз. Появление не отмеченных ранее <i>Staph. aureus</i> , стрептококков, грам-отрицательных палочек, спороносных бацилл и дрожжей	В. А. Благодетельва и др. (1972)

¹ Случай подробно описан Н. Н. Клемпарской, Г. А. Шальновой.

Таблица 8

Изменения в концентрации микроорганизмов различных видов ротовой полости у больных раком гортани после лучевой терапии в дозах 6000—18 000 рад (составлена по данным В. А. Кочетковой, 1972)

Вид	Частота встречаемости у больных, %	
	до облучения	после облучения
Золотистый стафилококк	18	25,4
Гемолитический стрептококк	10,5	14,1
Пневмококки	0,2	1,5
Палочки Фридендлера	2,6	3,7
» инфлюэнцы	5,2	6,7
Грибы	27,6	50,7
Синегнойная палочка	4,5	15
Протей	5,2	14,1
Кишечная палочка	3,0	8,9

му, более сапрофитических — лактобацилл и бактероидов в кишечнике, тонзиллярных стрептококков — в полости рта.

Интересны данные, приведенные в работе В. А. Кочетковой (1972), касающиеся изменения в концентрации патогенных и условно патогенных микроорганизмов в ротовой полости больных раком гортани после лучевой терапии (табл. 8). Следует напомнить, что повышение содержания бактерий некоторых видов до облучения связано с закономерным изменением флоры больных людей в сравнении со здоровыми.

Обращает на себя внимание тот факт, что после облучения при увеличении концентрации всех изученных микроорганизмов, включая золотистый стафилококк, гемолитический стрептококк, наиболее резкое увеличение (в 3 раза) наблюдалось в содержании кишечной палочки, протей и синегнойной палочки, уступая лишь увеличению пневмококков (в 5 раз), для которых ротовая полость является типичным местом их обитания.

Это свидетельствует о более «агрессивных» свойствах таких условно патогенных микроорганизмов, как *E. coli*, протей, *Ps. aeruginosa*. Указанное находится в полном соответствии с наблюдением о возбудителях бактериемии, наблюдаемой при радиационных поражениях. Как

известно, при больших дозах облучения это часто фатальное осложнение лучевой болезни, причем общепризнано в настоящее время, что причиной пострадиационного сепсиса являются нормальные обитатели кишечника и верхних дыхательных путей (П. Н. Киселев и др., 1955; Р. В. Петров, 1962, и др.). Подробное описание эндогенных инфекций при облучении дано в монографиях Р. В. Петрова (1962), В. Л. Троицкого с соавторами (1965).

В табл. 6 мы привели данные некоторых авторов о частоте выделения из крови различных микроорганизмов после облучения. Очевидно, что при облучении мышей наиболее частыми причинами септицемий являются «ragacoli» и *E. coli*, протей и *Ps. aeruginosa* (Miller e. a., 1950). По данным других авторов, приведенным в табл. 6, на первом месте в качестве причины пострадиационного сепсиса стоят кишечные палочки.

Интересно, что в соответствии с различиями в составе нормальной флоры у животных разных линий (см. главу I) после облучения из крови мышей одной линии выделялись грамотрицательные бактерии, из крови мышей другой линии — α -гемолитический стрептококк, что подчеркивает индивидуальный характер взаимоотношений макроорганизма с его микрофлорой (Wensinck, 1958).

Как известно, септицемия наблюдалась у людей, погибших в результате взрыва атомной бомбы в Хиросиме (Briese, 1952) и вследствие аварии уранового реактора. В последнем случае у одного пострадавшего из крови выделили *E. coli*; флора язвы в полости рта на 90% состояла из кишечной палочки и лишь на 10% — из кокков (Hempelman e. a., 1954).

Мы неоднократно подчеркивали тесную связь флоры и организма хозяина, часто затрудняющую определение первичного фактора, вызывающего нарушение баланса.

Вторичный характер изменения состава микрофлоры при лучевых поражениях очень хорошо продемонстрирован в экспериментах Р. В. Петрова (1962). В его опытах были использованы две группы крыс, находившихся на разных рационах. Микрофлора кишечника крыс, находившихся на диете, в которую добавляли молочный сахар, существенно отличалась по характеристике от флоры животных на обычной диете. Тем не менее характер изменения микрофлоры после облучения был в обеих группах однотипен.

В монографии того же автора дан анализ двух типов гибели людей вследствие радиации в зависимости от дозы облучения. Первый тип — «типичная радиационная смерть» или, по современной терминологии, «гемопэтическая форма острой лучевой болезни» — является следствием облучения среднелетальными дозами (600—1200 рад — смертность 50—70% за 11 сут); для нее характерна бактериемия. Второй тип — «острая кишечная радиационная смерть», или «кишечная форма острой лучевой болезни», которая наступает в более короткие сроки после облучения в дозах выше 1200 рад. В этом случае бактериемия может не успеть развиться, хотя животные гибнут в 100% случаев. При таких дозах облучения гибнут и безмикробные животные. Механизм гибели различный: во втором случае преобладают факторы, связанные с дегенерацией тканей, токсикозом и анемией. В первом — наряду с указанными факторами существенное значение имеет нарушение антимикробного иммунитета, которое вызывает не только возникновение эндогенных инфекций, но и повышение чувствительности к экзогенному инфицированию и изменению тяжести течения заболеваний. При радиационных поражениях наблюдается повышение проницаемости биологических барьеров, снижение фагоцитарной способности ретикулоэндотелиальной системы, снижение детоксицирующей способности тканей и клеток, угнетение неспецифических бактерицидных систем организма и т. д. (Р. В. Петров, 1962; В. Л. Троицкий и др., 1965). Совершенно очевидно, что в этих условиях комплекс терапевтических мероприятий состоит из раннего назначения антибиотиков (М. А. Тумаян и др., 1972) и мер по восстановлению иммунологической реактивности организма — переливания крови и лейкоцитарной массы, трансплантации костного мозга и др.

Тем не менее последующее изучение так называемой острой радиационной смерти позволило установить и в этом случае участие микробного фактора в патогенезе синдрома. В крови и органах облученных животных обнаружено токсическое вещество полисахаридной природы. Это вещество было идентифицировано как эндотоксин грамотрицательных бактерий. Показано увеличение проницаемости тонкого и толстого кишечника для эндотоксина, нарушение дезинтоксицирующих механизмов. Важно подчеркнуть, что в организме безмикробных об-

лученных животных этот токсин не обнаруживается (П. Н. Киселев, 1972; Г. А. Мейер, 1972).

Сравнение закономерностей в изменении микрофлоры после радиации и в условиях биоизоляции дает основание заключить, что в последнем случае изменение микрофлоры является первичным, поэтому и меры по борьбе с аутоинфекциями также могут существенно отличаться (см. предыдущий раздел).

Заключение об изменении микрофлоры как о первичном факторе, нарушающем иммунологическую реактивность и баланс между организмом хозяина и его микрофлорой, можно сделать и в отношении патологических состояний, связанных с контактом и приемом антибактериальных препаратов. Данные по этому вопросу будут изложены в следующем разделе.

3. ИЗМЕНЕНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ ПОД ВЛИЯНИЕМ АНТИБИОТИКОВ И ДРУГИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Достижения современной медицины неразрывно связаны с открытием антибиотиков.

Хорошо известно, что первые успехи применения пенициллина оказались настолько блестящими, что антибиотикотерапия стала самым распространенным методом лечения большинства заболеваний, так или иначе этиологически связанных с бактериальными возбудителями. В нашей стране благодаря успешному применению антибиотиков смертность от пневмоний снизилась в 10 раз, от острой дизентерии — в 11 раз (С. В. Курашов, 1957). Если в доантибиотиковый период от перитонита погибало до 30—50% больных, то с начала широкого внедрения антибиотиков эта цифра снизилась до 4—8% (В. Я. Шлапоберский, 1968). С начала 60-х годов во многих лабораториях мира начаты исследования по изысканию противораковых антибиотиков. К настоящему времени ежегодно в литературе описывают 50—60 новых антибиотиков (Г. Ф. Гаузе, 1974).

Однако эффективность терапевтического применения антибиотиков привела к слишком широкому использованию их без достаточных оснований как по назначению врача, так и путем самолечения.

Х. Х. Планельес, А. М. Харитоновна (1965), ссылаясь на данные Гарродо и Реймана, отмечают, что в США ан-

антибиотики применяются без достаточного к тому основания в 95—99% случаев. Из 1414 детей и 600 взрослых, наблюдавшихся в поликлиниках Будапешта по поводу банального катара верхних дыхательных путей (Л. Добраи, 1967), только 4—10% не получали антибиотиков. В 52% случаев был назначен пенициллин, в 37—21% — антибиотики широкого спектра действия и в 15% — различные сочетания препаратов.

В результате недостаточно контролируемого использования антибиотиков стали проявляться разного рода побочные действия, которые серьезно беспокоят клиницистов. На VII Международном конгрессе по химиотерапии в Праге в августе 1972 г. побочные действия антибиотиков и других химиотерапевтических средств на организм человека обсуждались в 18 докладах. Причинами повышенного внимания к этой проблеме являются: 1) снижение терапевтической активности многих антибиотиков; 2) резкое повышение устойчивости возбудителей к антибиотикам; 3) извращение иммунологической реактивности макроорганизма; 4) изменение этиологии и патогенеза некоторых заболеваний; 5) появление ряда новых, не описанных ранее болезней.

По классификации Х. Х. Плanelьеса и А. М. Харитоновой (1965), все побочные явления, вызванные антибиотиками, разделены на две группы: 1) осложнения, связанные с прямым токсическим действием препарата, и 2) осложнения, не специфические для данного антибиотика, характеризующиеся непрямым генезом. По данным американской статистики, в 1961 г. было зарегистрировано 2,5 млн. больных с аллергическими реакциями на пенициллин. В 1967 г. аллергические реакции отмечались у 6—8% всех леченных пенициллином. По материалам ВОЗ, среди подобных умерли 7000 чел. Отмечают, что при гиперсенсibilизации к пенициллину в 58,5% случаев появляется повышенная чувствительность и к другим антибиотикам (Patriarca, 1972).

Во второй группе побочных явлений выделяют несколько подгрупп: 1) реакции, обусловленные сенсibilизацией организма, 2) реакции, связанные с развитием дисбактериоза, и 3) реакции, обусловленные суперинфекцией: а) вызванной микроорганизмами, естественно нечувствительными к препарату и обитающими на поверхности слизистых оболочек различных органов, и б) вызванной возбудителями, которые приобрели устой-

чивость к антибиотикам. Эти так называемые «косвенные явления» для всех препаратов относительно стереотипны.

В следующем разделе будут изложены данные, касающиеся в основном вопросов дисбактериоза, которые имеют непосредственное отношение к разбираемой проблеме. Исчерпывающую информацию о других побочных явлениях, связанных с антибиотикотерапией, читатель найдет в монографиях Х. Х. Планельеса, А. М. Харитоновой (1965), А. Д. Адо с соавторами (1966) и ряде других.

Изменения микрофлоры человека при длительном контакте с антибиотиками

В настоящее время установлено, что антибиотики могут способствовать развитию дисбактериоза не только при введении их в организм больного в процессе лечения, но и при длительном контакте с ними. Наиболее часто подобные явления могут наблюдаться среди медицинских работников и рабочих, занятых на производстве антибиотиков. В больничных стационарах, даже при строжайшем соблюдении гигиенического режима, имеет место значительное обсеменение воздуха палат лекарственноустойчивыми стафилококками (О. В. Бароян и др., 1972), причем у 15—20% здоровых носителей выявляются токсинообразующие стафилококки (Untermann, 1972). Подобными микроорганизмами, естественно, инфицированы кожа и слизистые оболочки дыхательных путей медицинского персонала. Результатом может явиться развитие различного рода суперинфекций, тех или иных заболеваний. Vuda с соавторами (1969) наблюдали за четырьмя случаями стафилококковых инфекций у медицинских сестер, которые возникли вследствие постоянного длительного внутрибольничного контакта с антибиотиками и резистентными пиогенными стафилококками. Заболевания длились от 2 до 11 лет; одна больная умерла. Для лечения указанных больных использовали стафилококковые фаги.

Серьезную проблему в настоящее время представляет также возникновение различной степени дисбактериозов среди рабочих, занятых на производстве антибиотиков.

В воздух производственных помещений, где происходят расфасовка, выгрузка после сушки антибиотиков и другие операции, поступает значительное количество ве-

щества в форме аэрозоля. В ряде случаев предельно допустимая концентрация ($0,3 \text{ мг/м}^3$) бывает превышена в 10 раз и более. Кроме того, большое число ручных операций приводит к массивному загрязнению антибиотиками открытых частей тела и спецодежды рабочих. Возможность вдыхания и заглатывания аэрозоля антибиотиков подтверждается обнаружением небольших концентраций вещества в крови и моче рабочих и достаточно высоких — в смывах с лица и рук, а также с оборудования (Ф. Л. Вильшанская, Г. Б. Штейнберг, 1970). Было установлено, что у таких рабочих имеются заметные нарушения в кишечной микрофлоре. В среднем у 60% обследованных снижается частота выявления (в 3 раза и более) и количественного содержания (до титра 10^{-6}) бифидобактерий. Более чем у $1/3$ рабочих в составе микрофлоры преобладают гемолизирующие и лактозоотрицательные энтеробактерии и более чем у $1/4$ — грибы рода *Candida* (Ф. Л. Вильшанская, 1970). Сдвиги в микробиологических характеристиках касаются также и других поверхностей и полостей организма человека (зев, носовые ходы, слизистые оболочки глаз, у женщин — влагалище). Параллельно со сдвигами в микробном статусе наблюдается заметный дефицит в организме витаминов. Так, у 80—85% обследованных рабочих экскреция витамина С с мочой составляла 0,4 мкг при физиологической часовой норме 0,7—1 мкг, а витаминов В₁ и В₂ — до 10 мкг при норме 15—30 мкг (Ф. Л. Вильшанская, 1970). Кроме того, отмечена повышенная экскреция с калом энтерокиназы и щелочной фосфатазы — до 59,9 и 117 ед/г соответственно (Л. И. Израйлет и др., 1970). Изменяется также иммунологическая реактивность организма, о чем свидетельствуют наблюдения В. И. Горбуновой (1970) за фагоцитарной деятельностью элементов крови.

Описанные сдвиги находили отражение и в самочувствии обследованных лиц. Предъявлялись жалобы на дисфункцию кишечника, боли в животе, метеоризм, запоры или учащение стула; несколько реже — на сухость и першение в горле, зуд и резь в глазах, снижение слуха и др. (Ф. Л. Вильшанская, 1970).

Таким образом, длительный контакт с антибиотиками оказывает заметное влияние на состояние аутофлоры человека, функцию отдельных органов и систем, а следовательно, и на здоровье в целом. Такое заключение нашло отражение в постановлении Госкомитета Совета

Министров СССР по вопросам труда и зарплаты и Президиума ВЦСПС от 1 июля 1968 г. № 186/11-14, § 48 о выдаче с целью профилактики профессиональных заболеваний и, в частности, дисбактериоза, рабочим, занятым производством или переработкой антибиотиков, вместо молока молочного колибактерина. Последний, как известно, является одним из эффективных препаратов, способствующих восстановлению микробного ценоза в кишечнике.

Изменения кишечной микрофлоры при использовании антибиотиков в период подготовки к операции

Как известно, перед проведением операции при заболеваниях желудочно-кишечного тракта с целью предотвращения развития перитонита и других осложнений проводится санация полости кишечника антибактериальными средствами. Идеальным вариантом подготовки к хирургическому вмешательству явилась бы полная стерилизация полости, поэтому до настоящего времени ведутся поиски оптимального «кишечного антисептика».

Испытание монопрепаратов (больших доз пенициллина, стрептомицина, левомицетина, тетрациклинов и др.) не привело к ожидаемому результату. Снижения общего количества микробов не наступало, уменьшалось лишь количество грамположительной флоры и увеличивалось количество грамотрицательной, либо соотношения были обратными (В. Г. Геймберг, 1964; Pesti, 1964). При назначении, например, неомицина наблюдалось угнетение роста только аэробов при неизменном росте анаэробов (Nichols e. a., 1972). Лучший эффект в подавлении микрофлоры может быть достигнут при комбинации антибиотиков широкого спектра действия. Sohn (1965), испытав на протяжении ряда лет 35 различных препаратов и их сочетаний в предоперационной подготовке 815 больных, рекомендует комбинировать неомицин с эритромицином, новобиоцином или ристомицином, а также неомицин с амфотерицином, полимиксином и нистатином. Полагают, что для успешной санации кишечника неомицином в сочетании с эритромицином достаточно 19 ч (Nichols e. a., 1972). Успешно испытана также комбинация неомицина с сульфонидами, которая за 24 ч, по наблюдениям А. М. Маршак (1965), у 27 из 37 больных

привела к полному подавлению микрофлоры в толстой кишке. Полагают, что комбинации не индуцируют появления резистентных форм микроорганизмов (А. Б. Черномордик, 1966).

На основании бактериологических исследований, выполненных под нашим (О. П. Марко) руководством, Т. К. Корневой (1973) предложено (совместно с Ю. М. Милитаревым) два варианта схемы антибактериальной подготовки кишечника больного к хирургическому вмешательству. Первый вариант: канамицин внутрь в течение 2 сут до операции, начиная с 1 г каждый час на протяжении 4 ч, затем через 4—6 ч. Второй вариант: фуразолидон внутрь по 0,1 г 4 раза в день за 3 сут до операции. Одновременно 2 раза в сутки микроклизмы из 200 мл 0,25% раствора новокаина, в котором растворены неомицин (1 000 000 ЕД) и грамицидин С (1 мл). Назначают также слабительные средства (для механической очистки кишечника) и бесшлаковую диету. Предлагаемые комбинации приводят к значительному сокращению количественного содержания представителей облигатной кишечной флоры, причем прочие бактериальные виды еще не успевают размножиться.

В случаях, благоприятных для больного (общий статус, характер хирургического вмешательства и др.), и при своевременной отмене антибиотиков восстановление микробного ценоза происходит быстро, в первые 2—4 сут после отмены препаратов (В. Г. Геймберг и др., 1964; Naepel *et al.*, 1965). Подобные сдвиги не влекут никаких осложнений для больного и не требуют специального вмешательства. Это так называемые дисбактериальные реакции (О. П. Марко, Т. К. Корнева, 1973). В отдельных случаях микробный ценоз у больных не восстанавливается и через 3 нед и более (В. Г. Геймберг и др., 1964), возникает «дисбактериоз», являющийся дополнительным, а порой и ведущим признаком заболевания, требующий специальных терапевтических мер. Подробно о дисбактериозе см. в IV главе.

Из представленного материала очевидно, что антибиотики, применяемые *per os*, способны подавить нормальную кишечную микрофлору, хотя даже комбинацией препаратов не удается достичь стерилизации полости толстой кишки.

В настоящее время не рекомендуется применять с целью санации кишечника перед операциями антибиоти-

ки тетрациклинового ряда во избежание нарастания у микроорганизмов резистентности. Наиболее эффективным считают включение в комбинации препаратов неомицинового ряда, канамицина. Одним из условий предупреждения развития дисбактериоза является минимальный срок антибактериальной санации кишечника (не более 3 сут), однако дозы препаратов должны быть оптимальными.

Изменения кишечной микрофлоры при антибиотикотерапии

По характеру антимикробного действия среди антибиотиков, как известно, выделяют две группы: 1) с избирательным, узким и 2) с широким спектром действия. К антибиотикам первой группы относятся бензилпенициллин и полусинтетические пенициллины (метициллин, линкомицин, ристомидин, оксациллин), бацитрацин, новобиоцин и ряд других. Они оказывают угнетающее действие на группу грамположительных аэробных и анаэробных микроорганизмов (стафило- и стрептококки, клостридии и др.). К этой же группе относятся полимиксин, действие которого распространяется, напротив, на грамотрицательные бактериальные виды.

Широким спектром действия обладают антибиотики тетрациклинового ряда: хлортетрациклин (синонимы: биомицин, ауромиксин) и окситетрациклин (террамицин), а также хлорамфеникол (левомицетин), цеполин и полусинтетические цефалоспорины, канамицин и др. Их влияние распространяется одинаково на грамотрицательные (сальмонеллы, эшерихии, клебсиеллы и др.) и грамположительные (стафило- и стрептококки, нейссерии, спирохеты), а также на некоторые крупные вирусы (возбудителей Herpes zoster, Ку-лихорадки), на возбудителей бруцеллеза, туляремии, сыпного тифа и др. Такие препараты, как стрептомицин, хотя и обладают широким диапазоном противобактериального действия, однако спектр его сдвинут больше в сторону грамотрицательных микроорганизмов. Напротив, относительно широкий спектр действия эритромицина, как и олеандомицина и др., охватывает больше грамположительную группу микробов.

Таким образом, очевидно, что при химиотерапии любого заболевания возникает опасность развития патоло-

гических сдвигов в нормальной микроэкологии. Уже в 1955 г. Rickert обращал внимание на рост кишечных заболеваний, связанных с антибиотикотерапией. В 23—100% случаев при лечении различными антибиотиками (per os) 284 детей, больных дизентерией, наступали сдвиги в кишечной микрофлоре; продолжительность курса колебалась от 2 до 25 дней. В контрольной группе детей, не получивших антибиотики, изменения в составе флоры отмечены только в 11% случаев (Н. Ф. Голуб, 1959). Изменения в кишечной микрофлоре в первую очередь происходят за счет снижения содержания группы молочнокислых микроорганизмов и бифидобактерий (В. Г. Геймберг и др., 1958), как правило, чувствительных ко многим антибиотикам, и нарастания количества более резистентных бактериальных видов — стафилококков, протеев, грибов и др., нередко до 100 млн. в 1 г испражнений. Общее количество микробов при этом остается относительно постоянным (В. Г. Геймберг и др., 1963; Haenel e. a., 1960).

По общему признанию, в основе подобных сдвигов лежит различная чувствительность микроорганизмов к антибиотическим веществам, как видовая или родовая (грибы, протей, псевдомонады и др.), так и связанная с приобретенной множественной лекарственной устойчивостью (стафилококки, кишечные палочки и др.).

На степень и глубину бактериальных сдвигов могут оказывать влияние методы введения препаратов, продолжительность курса лечения, создаваемая концентрация антибиотиков в месте пребывания микробов и др. Например, при парентеральном введении тетрациклина концентрация его в каловых массах в 20—30 раз ниже, чем при пероральном введении (К. В. Климов, 1966). В соответствии с этим имеются наблюдения, что тетрациклины, введенные внутримышечно, оказывают на микрофлору незначительное действие, а принятые внутрь приводят к выраженным качественным и количественным изменениям в ее составе (В. Н. Красноголовец, 1968; Ketyi, Varpa, 1965). Например, бифидобактерии перестают обнаруживаться с первых дней приема тетрациклина (Haenel e. a., 1960), и их исходное количество восстанавливается только к 12-му и даже к 55-му дню после отмены препарата. Вместо них с постоянством начинают выделяться стафилококки и микробы с протеолитическими свойствами — протей, бактеронды

(Haenel e. a., 1960). Количество кишечных палочек на первой неделе лечения тетрациклином обычно либо не изменяется, либо даже нарастает (до $1,8 \cdot 10^9/\text{г}$). Также почти не меняется на первой неделе содержание фекальных стрептококков и клостридий (С. М. Матвеева, 1961). Со второй недели приема препарата из кала начинают высеиваться значительные количества (до $10^8/\text{г}$) палочек протей и других условно патогенных микроорганизмов (В. И. Алиева с соавт., 1962; А. М. Маршак, 1965).

Помимо количественных и качественных сдвигов в составе кишечной микрофлоры, отмечается угнетение ее физиологических функций. В первую очередь это проявляется снижением антагонистической активности эшерихий. Так, если антагонистический индекс *E. coli*, выделенных из кала здоровых людей, соответствует 6,2, а у больных острой дизентерией 11,5, то при лечении антибиотиками он составляет уже 25,9 (И. А. Сазыкин, 1959). Напомним, что индексом *E. coli* обозначают количество колоний дизентерийных бактерий на 100 колоний кишечных палочек, выросших на чашках Петри при совместном культивировании. Для кишечной палочки М-17, из которой готовят отечественный препарат колибактерин, он составляет 3,9. В результате подавления антибиотиками кишечной флоры увеличивается содержание кишечных ферментов в кале — щелочной фосфатазы и энтеропептидазы (В. И. Алиева и др., 1962; И. Б. Куваева, 1965). Отмечается угнетение эндосинтеза витаминов, особенно комплекса В, витамина К, фолиевой кислоты. У больных людей в период антибиотикотерапии содержание витамина B_{12} в кале снижается до 6 мкг (при норме 17 мкг), тогда как в группе больных, не получивших антибиотики, концентрация B_{12} составляет 11 мкг (Э. Р. Маллина, 1965).

Генез описанных явлений сложен, так как наблюдавшиеся явления могут быть связаны с основным заболеванием, которое вызвало необходимость применения антибиотиков. Они могут быть обусловлены «повреждающим» действием самих антибиотиков, например, на слизистую оболочку кишечника, что служит препятствием для всасывания витаминов. Кроме того, известно и об антагонизме между антибиотиками и витаминами, вследствие чего может наступать их взаимная нейтрализация в кишечном тракте, приводящая к авитаминозу (Х. Х. Планельес и А. М. Харитоновна, 1965).

В процессе антибиотикотерапии нарушения, естественно, наступают не только в микрофлоре кишечника, но меняется ценоз и в других областях организма человека. Показано, что в результате пенициллинотерапии может происходить элиминирование из полости рта облигатной для нее грамположительной флоры и быстрое размножение кишечных палочек, грибов рода *Candida* и др. (Lange e. a., 1968). В связи с этим снижается физиологические барьерные функции микрофлоры полости рта, и желудочно-кишечный тракт становится доступным для потенциально патогенных микроорганизмов. Кроме того, в процессе применения тетрациклина, например, отмечается «расселение» энтеробактерий по всей тонкой кишке (Pesti, 1964), в то время как в нормальных условиях здесь, и особенно в проксимальных отделах, они отсутствуют (см. главу II).

Представленные данные свидетельствуют о том, что длительное применение антибиотиков приводит к глубоким изменениям в составе микрофлоры и нарушению баланса между микрофлорой и организмом хозяина. Закономерность изменения флоры аналогична той, которая наблюдается в различных неблагоприятных условиях. Изменение флоры ведет к возникновению эндогенных инфекций и септических состояний (см. главу IV, раздел 4). Однако особое значение дисбактериозов, вызываемых длительным и неправильным использованием антибиотиков, связано с нарастанием устойчивых форм микроорганизмов.

Нарастание устойчивых форм микроорганизмов к антибиотикам возникает либо в процессе селекции наименее чувствительных особей собственной флоры человека, либо селекции более устойчивых мутантов, возникающих в бактериальной популяции, или в результате передачи множественной лекарственной устойчивости от устойчивых к чувствительным особям. Следовательно, помимо повышения числа эндогенных инфекций, возникает проблема суперинфекций, связанных с заражением экзогенными микроорганизмами, устойчивыми к антибактериальным препаратам. Циркуляция последних приобрела уже эпидемиологический интерес.

В связи с этим очевидно, что проблема лекарственной устойчивости микроорганизмов весьма актуальна. Вследствие нарастания резистентных штаммов снова подвергается пересмотру вопрос лечения гнойных процессов,

Устойчивость к антибиотикам кишечных палочек, протеев и стафилококков, выделенных из гнойных ран больных проктологической клиники (Т. К. Корнева, О. П. Марко, 1973)

Антибиотики	Количество устойчивых штаммов (в процентах к числу изученных)		
	кишечных палочек (220 штаммов)	протеев (273 штамма)	стафило- кокков (225 штаммов)
Олеоморфоциклин	36,6	73,3	27,3
Неомицин	37,0	43,0	19,7
Мономицин	40,7	70,4	35,4
Цепорин	42,1	65,0	55,7
Канамицин	53,5	56,0	32,4
Левомецетин	54,4	85,8	62,2
Фурадонин	61,2	67,3	47,6
Окситетрациклин	62,1	90,7	47,0
Стрептомицин	68,8	83,3	65,2
Тетрациклин	74,6	96,3	66,6
Хлортетрациклин	80,7	94,0	62,3
Сигмамицин	85,6	88,1	51,8
Ванкомицин	87,0	99,9	69,0
Ампициллин	90,2	90,3	75,5
Пиопен	91,4	96,8	83,7
Эритромицин	92,2	92,4	52,6
Суперсептил	92,3	100,0	56,6
Тетраолеан	96,5	95,5	81,7
Новоблоцин	97,0	98,3	45,0
Пенициллин	—	—	77,8
Метициллин	—	—	45,9
Спирамицин	100,0	99,8	71,4
Ристомицин	100,0	100,0	33,4

который с появлением антибиотиков представлялся решенным. В последние годы значительно возросла устойчивость к антибиотикам грамотрицательных микроорганизмов, выделяемых из гнойных очагов (табл. 9). Известно, что инфекции, вызванные грамотрицательной флорой (как и стафилококками), наиболее трудно поддаются лечению. Грамотрицательные микроорганизмы все больше связывают с гнойными процессами (Moore e. a., 1969), хотя ранее их никогда не считали гноеродными. Микроорганизмы из семейства *Enterobacteriaceae* (чаще из рода *Proteus*) мы (О. П. Марко, И. М. Иноятов, 1973) высевали в 85—90% случаев при обследовании послеоперационных ран больных с параректальными свищами и копчиковыми ходами.

В генезе суперинфекций, помимо дисбактериоза и повышенной устойчивости микробов к антибиотикам, определенную роль играет изменение под влиянием антибиотических препаратов проницаемости слизистых оболочек в отношении бактерий и их токсических продуктов, а также барьерных функций регионарных лимфатических узлов и активация функции коры надпочечников, выделяющей гормоны «проинфекционного» действия (Х. Х. Планельес, А. М. Харитоновна, 1965). Имеет значение развитие гиповитаминоза вследствие антибиотикотерапии. Немаловажным фактором является повреждение в процессе использования химиопрепаратов защитных функций макроорганизма, извращение иммунологического статуса (З. О. Караев и др., 1972), что также способствует диссеминации микробов и селекции штаммов с патогенными свойствами.

Резюмируя представленный в данном разделе материал, следует подчеркнуть, что антибиотики и до настоящего времени остаются весьма эффективными и порой незаменимыми средствами в медицине. Однако для достижения максимального лечебного эффекта, предотвращения грозных осложнений необходимо придерживаться ряда правил: 1) антибиотики назначать по строгим показаниям, когда оказались неэффективными другие методы лечения; 2) подбор препаратов осуществлять только после установления возбудителя, этиологически обусловившего процесс, и его антибиограммы; 3) выбор дозы, метода введения, интервалов между приемами и продолжительности курса лечения должен проводиться с учетом создания максимальных концентраций антибиотического вещества в крови и в патологическом очаге; 4) нельзя прекращать уже начатое лечение, как и заменять антибиотики до окончания полного курса; следует пытаться достичь эффекта дачей одного антибиотика. При возможности выбора отдавать предпочтение препаратам с узким спектром действия; 5) при необходимости местного использования больших доз препарата всегда следует вводить его одновременно в виде инъекций или внутрь обычными дозами.

Кроме того, имеющее место широкое распространение микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью, доказанная возможность передачи подобного свойства от устойчивых к чувствительным бактериям в естественных условиях требуют разработки мер борьбы

с этими явлениями. Делаются попытки воздействовать на генетические механизмы передачи для того, чтобы воспрепятствовать переносу R-факторов. Однако вряд ли подобные средства могут оказаться безвредными для макроорганизма (Watanabe, 1971). Более реальными являются другие пути. Известно, что устойчивость микроорганизмов к различным антибиотикам (эписомного характера) обусловлена двумя основными механизмами: 1) продукцией ферментов, разрушающих антибиотики (например, пенициллиназы) и 2) изменениями клеточной поверхности, затрудняющими транспорт антибиотика внутрь клетки или его аккумуляции. Преодоление устойчивости микробов к применяемым в настоящее время антибиотикам возможно следующими способами (О. С. Сазыкин, 1973; Г. Я. Кивман, 1973): 1) получением новых препаратов, отличающихся по механизму действия, к которым устойчивые микробы будут чувствительны; 2) комбинацией антибиотиков между собой и с другими веществами; 3) созданием полусинтетических препаратов с измененными группировками, которые атакуют ферменты устойчивых микробов; 4) синтезом ингибиторов (безвредных для организма), подавляющих активность упомянутых выше ферментов. Эти ингибиторы можно будет назначать вместе с соответствующими антибиотиками.

ГЛАВА IV

ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОФЛОРЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Ведущее место энтеритов, энтероколитов и колитов в гастроэнтерологии, недостаточная изученность их патогенеза и отсутствие в связи с этим эффективных методов лечения обуславливают растущий интерес клиницистов, морфологов, микробиологов и других специалистов к этой проблеме.

В тонкой кишке осуществляются промежуточные и заключительная стадии гидролиза различных пищевых веществ. Процесс проходит при участии ферментов, локализованных на наружной поверхности мембран кишечных клеток (А. М. Уголев, 1967). В тонкой кишке происходит и всасывание образующихся ценных продуктов метаболизма: жира и его отдельных фракций, аминокислот, углеводов, ионов металлов и др. Тонкая кишка участвует в регуляции почти всех видов обмена, причем без влияния микроорганизмов.

В толстой кишке завершается дальнейшее переваривание и всасывание усвояемой пищи при участии ферментов, поступающих из тонкой кишки. В пищеварении, происходящем в этих отделах, важная роль принадлежит микроорганизмам, облигатным для кишечника здоровых людей. Кроме того, в толстой кишке всасываются вода, отчасти минеральные соли, альбумозы и, наконец, осуществляются выделительные функции (А. Г. Гукасян, 1959).

Надо полагать, что заселение микроорганизмами тонкой кишки, как и изменения эволюционно сложившегося состава микрофлоры толстой кишки, нарушают существующий баланс и не могут не повлиять на процессы пищеварения, всасывания и выделения, т. е. не сказаться на состоянии здоровья человека. И напротив, возникновение дисфункции органов пищеварения должно по-

влечь за собой в той или иной степени выраженные нарушения микробиологического статуса содержимого кишечника.

1. КРАТКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕИНФЕКЦИОННЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Хронические неинфекционные воспалительные заболевания кишечника (энтероколиты, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и ряд других) занимают одно из ведущих мест в патологии органов пищеварения.

Хронические энтероколиты — понятие собирательное и включает различные типы воспалительных поражений слизистой оболочки тонкой и толстой кишки. Патологический процесс может распространяться на всю толстую кишку (проктоколит) и захватывать тонкую кишку (энтероколит) или ограничиваться одним лишь отделом ободочной и прямой кишок — тифлит, трансверзит, ангулит, сигмоидит, проктит.

Хронические энтероколиты, в том числе неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, могут возникать в результате воздействия различных причин.

В настоящее время накопились многочисленные данные, свидетельствующие об этиологическом значении инфекционных факторов, в частности, возбудителей бактериальной дизентерии (А. Ф. Билибин, 1966; И. В. Сеппи, 1970; А. С. Бронштейн и др., 1972, 1973). Воспалительные заболевания кишечника могут возникать в результате воздействия паразитарных инвазий, особенно в условиях жаркого климата. Определенную роль в возникновении хронических энтероколитов играют нарушения ферментативно-обменного характера, которые связаны с патологией тонкой кишки, а именно с дефицитом лактазы, пептидазы, участвующих в переваривании глютенa, глиадина, сахарадаз. При средне-тяжелой форме энтероколита происходит увеличение энтерокиназы и щелочной фосфатазы и снижение их при воспалениях кишечника тяжелой степени.

Следует помнить об этиологической роли микробной и пищевой аллергии. Изучая неспецифический язвенный колит, А. М. Ногаллер и Г. А. Трубников (1966) обнаружили антитела не только к тканям пораженной толстой

кишки, но и к заселяющим ее микроорганизмам. По их данным, организм больных язвенным колитом в 89,8% случаев сенсibilизирован к кишечной палочке и реже к другим микробным антигенам. Выработка антимикробных антител может происходить и в самой слизистой оболочке кишечника. Их образование может быть обусловлено кишечной микрофлорой, а также различными очагами инфекции, гнездящейся в придаточных пазухах носа, желчных путях и т. д. Пищевая аллергия проявляется непереносимостью некоторых продуктов (молоко, овощи, яйца, рыба), у больных появляется отек Квинке, крапивница, экзема и др.

В последние годы все чаще описывают кишечные расстройства после приема антибиотиков. Дисбактериоз в таких случаях становится причиной не только кишечных диспепсий, но и тяжело протекающего острого язвенного колита или энтероколита.

Одной из причин возникновения хронических энтероколитов является нарушение качественного и количественного состава пищи, что приводит к тяжелой витаминной недостаточности. Можно предположить, что размножающиеся в тонкой кишке различные микроорганизмы (см. главу IV, раздел 3) приводят к возникновению или усилению бродильных и гнилостных процессов в кишечнике. Нервно-аллергические механизмы лежат в основе развития весьма распространенной формы заболевания — нейрогенно-дискинетического колита. В клинической картине болезни преобладают нарушения функционального характера и воспалительный процесс выражен незначительно. Наряду с расстройством двигательной и секреторной функции наблюдаются изменения кишечного химизма, что в свою очередь может быть одним из проявлений дисбактериоза.

В течение нескольких лет клиницисты все больше внимания стали уделять иммуноглобулинам, выявленным с помощью иммунофлюоресцентной микроскопии. Иммунологические сдвиги при хронических колитах могут быть обнаружены при электрофоретическом исследовании сыворотки белков. По данным А. В. Фролькиса (1971), гипергаммаглобулинемия обнаружена у 28,6% больных. То же происходит и при неспецифическом язвенном колите. М. Kudo и Hiroaki (1962) обнаружили при нем нарастание γ - и α_2 -глобулинов. Отмечаются изменения в процессе бласттрансформации лимфоцитов.

Хронические энтероколиты могут развиваться как профессиональные заболевания в результате работы с соединениями мышьяка, ртути, фосфора, органическими кислотами.

Перечисленные факторы далеко не исчерпывают всего многообразия этиологии и патогенеза хронических колитов. Указывают, в частности, на значение физического перенапряжения, острого или хронического воздействия низких температур, особенно в условиях влажной среды, пищевого или какого-либо другого отравления, длительного приема слабительных средств, использования лучевой терапии.

Наконец, не следует забывать о так называемых вторичных колитах, возникающих на фоне заболеваний других органов пищеварительного тракта (печень, желудок, поджелудочная железа).

Таким образом, на основании сказанного можно различать следующие формы хронических колитов: инфекционные, паразитарные, алиментарной или авитаминозной природы, механические, аллергические, на почве заболеваний других органов, дисбактериоза, нейрогенно-дискинетические, а также язвенные колиты невыясненной этиологии.

До настоящего времени не существует общепринятой классификации хронических энтероколитов, в том числе неспецифического язвенного колита и болезни Крона, а существующие терминологические неточности в значительной мере усложняют изучение этого раздела кишечной патологии.

Из известных классификаций хронических энтероколитов наиболее приемлемой, на наш взгляд, является классификация А. В. Фролькиса (1971), в которой выделены 4 раздела: 1) этиологические признаки; 2) анатомо-морфологические; 3) клиническое течение; 4) характер функциональных нарушений кишечника. Что касается неспецифического язвенного колита, то мы придерживаемся классификации, принятой в нашей клинике (М. Х. Левитан, Ж. М. Юхвидова, 1969), которая предусматривает деление заболевания по клиническим формам на острую, хроническую и рецидивирующую. По протяженности воспалительного процесса в кишечнике выделяют проктосигмоидит, левосторонний или тотальный колит, регионарный колит. Редко в воспалительный процесс вовлекается терминальный отдел тощей кишки.

Таким образом, в настоящее время в основу классификации хронических неинфекционных воспалительных заболеваний кишечника положен этиологический принцип с учетом клинико-анатомической характеристики процесса и нарушений функционального состояния.

Клиническая симптоматология хронических неинфекционных заболеваний кишечника многообразна и зависит от тяжести заболевания и преимущественного поражения толстой и тонкой кишки.

Больные с поражением тонкой кишки предъявляют жалобы на наличие поносов, при преобладании колита доминируют запоры. В далеко зашедшей стадии иногда наблюдается смена поносов и запоров. При всех формах хронических колитов в отличие от дискинезий толстой кишки, неспецифического язвенного колита и болезни Крона в активной фазе отмечается повышенная продукция слизи. Одним из ведущих симптомов, сопровождающих энтероколиты, является метеоризм. Больных беспокоит чувство тяжести в животе, расширение, вздутие, урчание и переливание, что более характерно для хронических колитов в стадии обострения.

Данные ректороманоскопического обследования также помогают установлению правильного диагноза. Мы дифференцируем катаральный, эрозивный и атрофический проктосигмоидит.

При гистоморфологическом исследовании отмечаются 3 типа изменений слизистой: нормальная слизистая, поверхностное воспаление, диффузное воспаление (А. С. Саакян, 1970).

При морфологических изменениях слизистой оболочки тонкой кишки различают нормальную слизистую оболочку, хронический еюнит без атрофии, еюнит с парциальной или субтотальной ворсинчатой атрофией (О. И. Федотова, 1971).

Таким образом, полученные данные о патологии слизистой оболочки тонкой и толстой кишки свидетельствуют о значительных воспалительных изменениях, конечным этапом которых является атрофия слизистой оболочки кишечника.

С помощью рентгенологического исследования толстой кишки (ирригоскопия) у больных с энтеритом выявляются преимущественно функциональные нарушения — дискинезия и дистония тонкой кишки с усилением или замедлением пассажа бария по кишечнику. При преоб-

ладании симптомов колита отмечаются неравномерная симметричная гаустрация, состояние спазма или атонии в отдельных участках толстой кишки. При хроническом энтероколите имеются значительные изменения со стороны двигательной активности тонкой и толстой кишок. Такие симптомы, как боли в животе, запор, явления метеоризма, могут быть обусловлены этими нарушениями.

Радиотелеметрические методы исследования, проведенные с помощью эндорадиозонда, с большой достоверностью позволяют установить, в каком отделе кишечника преобладает воспалительный процесс. В случае преобладания колита температура в толстой кишке на $0,3—1,0^{\circ}$ выше, чем в тонкой. При доминировании энтерита разница температур в тонкой и толстой кишке превышает обычную разницу на $0,1—0,5^{\circ}$. Определение рН кишечника позволяет выявить при хроническом энтероколите бродильную диспепсию, которая характеризуется низким рН (менее 7) в подвздошной и слепой кишке. Для хронических воспалительных заболеваний кишечника характерен ряд так называемых общих симптомов: слабость, утомляемость, а также дефицит массы.

При энтероколитах также отмечаются сухость кожи, снижение тургора, истончение подкожного жирового слоя. Встречаются выпадение волос, ломкость ногтей. Вследствие недостаточной всасывательной функции кишечника страдает обмен веществ, в частности белковый обмен: отмечается гипопротенемия со снижением уровня альбуминов и повышением глобулинов, при преобладании энтерита изменяются аминокислотный баланс, увеличивается содержание лейцина, изолейцина, валина, аланина, глицина, тирозина, снижается уровень аргинина, метионина, триптофана. Нарушение всасывания жиров приводит к нарушению абсорбции жирорастворимых витаминов А и D. Клинически это может проявляться кератомалацией и гемералопией. При хронических энтероколитах изменяется витаминный баланс, отмечаются нарушения в обмене рибофлавина (витамина В₂), никотиновой (РР), фолиевой кислоты (В₉), витаминов В₁₂, А и D. Причиной этому может служить дисбактериоз кишечника, препятствующий синтезу некоторых витаминов кишечной микрофлорой. Клинически гипо- и авитаминозы протекают довольно тяжело и выражаются в развитии глоссита, поносов, анемий, астено-невротических реакций и др. Нарушения электролитного баланса про-

являются гипокальциемией и гипонатриемией. Встречается также дискальциемия с колебаниями кальция в сыворотке крови от 8,5 до 13,6 мг%. Клинически это выражается нервно-мышечной возбудимостью, онемением губ, пальцев кистей. В дальнейшем нередко развивается остеопороз. При хронических энтеритах и энтероколитах вследствие вышеперечисленных нарушений обмена витаминов и микроэлементов, а также белково-углеводного и жирового обмена отмечаются изменения со стороны полости рта в виде десквамативного глоссита, анемий, из-за нарушения обмена витамина В₁₂, фолиевой кислоты и железа.

Переходя к изложению данных специального лабораторного и функционального исследования, следует выделить основные параметры, изменяющиеся при хронических воспалительных заболеваниях кишечника.

Это показатели копрограммы, патология полостного и пристеночного пищеварения, изменение ферментативной активности кишечника и нарушения всасывания. Наиболее простым и доступным методом исследования больных с хроническим энтероколитом является копрологическое исследование. Частое при хроническом энтероколите наличие мышечных волокон в кале указывает на слабую переваривающую способность тонкой кишки. Выявляется также свободный крахмал (при поражении тонкой кишки) и внутриклеточный (при поражении толстой кишки), усвоение которого происходит при участии ферментов микрофлоры. При хронических энтероколитах страдает полостное и пристеночное пищеварение. Первое определяется активностью кишечных ферментов — энтерокиназы и щелочной фосфатазы в дуоденальном соке или в содержимом тонкой кишки. Чаще всего отмечается повышение секреции этих ферментов. Между содержанием энтерокиназы и щелочной фосфатазы существует определенная зависимость: по мере нарастания одного фермента нарастает концентрация другого. Изменения секреции этих ферментов могут наблюдаться и изолированно. При преимущественных изменениях в тонкой кишке нарушается выделение энтерокиназы, в случае локализации воспаления в дистальных отрезках толстой кишки расстраивается секреция щелочной фосфатазы. Таким образом, нарушения секреторной активности энтерокиназы и щелочной фосфатазы могут указывать на уровень поражения в различных отделах кишечника.

Патология пристеночного пищеварения может быть изучена с помощью аспирационной биопсии тонкой кишки и изучения ферментативной активности 5 проб. У больных хроническими колитами и энтероколитами установлено снижение показателей пристеночного пищеварения (снижение пристеночной амилазы, липазы). Выделение ферментов с калом, которого в норме не бывает, наступает при глубоких воспалительных изменениях в толстой кишке. Здесь отмечается повышение концентрации энтерокиназы и щелочной фосфатазы. Это может быть связано с гипермоторикой толстой кишки, изменениями микробной флоры кишечника и явлениями дисбактериоза.

Нарушение всасывательной функции кишечника при колитах определяется с помощью исследования суточного веса фекалий. У каждого третьего больного была выявлена стеаторея, также, по-видимому, возникающая в тонкой кишке. Стеаторея при энтероколите — энтерогенного генеза. Всасывание белков изучается с помощью альбумина, меченного I^{131} . При преобладании энтероколита выведение изотопа с калом также оказалось резко нарушенным.

Проявления дисбактериоза могут выявиться при любой форме и стадии колитов. В выраженных случаях они клинически дают картину интоксикации и тяжелого поражения пищеварительного аппарата. В основе расстройств кишечной микрофлоры в свою очередь лежат такие факторы, как изменения кишечного химизма, нарушения водно-электролитного баланса, вызванные значительными потерями солей и воды при поносах или приеме слабительных средств, а также сам факт ускоренного пассажа кишечного содержимого. Следует, однако, подчеркнуть, что далеко не во всех случаях диарей и других кишечных расстройств можно обнаружить сдвиги в составе микрофлоры. Кроме того, встречаются значительные различия в степени нарушения микробного ценоза, в распространенности, интенсивности клинических проявлений и течении.

Подытоживая эти данные, следует отметить, что при хронических энтероколитах различной степени тяжести и преобладании энтеральных или колитных симптомов страдают все виды обмена, полостное и кишечное пищеварение, а также всасывательная способность кишечника. Это может быть связано с целым комплексом причин, ведущими из которых являются кишечный дисбактериоз,

нарушения моторно-эвакуаторной функции кишечника, а также воспалительный процесс в тонкой и толстой кишке, возникающий в результате вышеперечисленных причин.

Клинические проявления неспецифического язвенного колита и болезни Крона разнообразны. Наиболее характерными признаками, заставляющими больных обратиться к врачу, являются выделение с калом крови, слизи и гноя, как правило, на фоне развития поноса, реже — запора. При поносе более частый стул наблюдается утром и ночью, т. е. в то время, когда пищевые вещества попадают в воспалительную толстую кишку, и реже, появляется днем из-за прохождения их через здоровую тонкую кишку. В случаях запора больные отмечают отсутствие стула в течение 1—2 и более дней, однако остаются тенезмы, ложные позывы с постоянной примесью гноевидной слизи и крови, что указывает на выраженные воспалительные изменения в кишечнике. Боль в животе — также нередко встречающийся симптом, причем она может быть более или менее выражена в зависимости от тяжести течения и распространенности воспалительного процесса в кишечнике. Большинство больных жалуются на прогрессивную потерю массы тела (у некоторых она достигает 15—20 кг). Температура повышается до 37,5—38,0° (особенно при тотальных формах). Больных беспокоят общая слабость и снижение аппетита. Следует помнить, что общее самочувствие больных не всегда соответствует тяжести воспалительного процесса в кишечнике. Иногда только при тщательном обследовании в кишечнике обнаруживаются глубокие изменения (эрозии, язвы, геморрагии, фиброз кишки), и тогда перед врачом встает вопрос о необходимости экстренной операции.

Установление правильного диагноза возможно лишь методом ректороманоскопического и рентгенологического исследования толстой кишки. Кроме того, с помощью этих методов удастся определить степень активности и распространенность воспалительного процесса в кишечнике. Слизистая, как правило, гиперемирована, отечна, мелкозерниста; в зависимости от степени выраженности воспалительных изменений отмечаются эрозии, поверхностные язвы, различные по форме и величине с подрытыми краями. Встречаются псевдополипы. Ректоскопическая картина болезни Крона менее выражена. Для нее

характерны очаговые изменения с наличием больших, чередующихся с участками нормальной слизистой очагов поражения. Характерной особенностью неспецифического язвенного колита и болезни Крона является то, что при наступлении ремиссии патологические изменения слизистой оболочки могут исчезнуть без следа.

Рентгенологическая картина, как уже было отмечено выше, позволяет определить распространенность воспалительного процесса. Мы различаем: проктосигмоидит, левосторонний колит и тотальный колит. Нередко в воспалительный процесс вовлекается терминальный отрезок тонкой кишки (перестраивается рельеф, изменяется гаустрация, суживается просвет кишки и др.). Подтверждает наличие воспалительного процесса гистоморфологическая картина слизистой. При неспецифическом язвенном колите и болезни Крона развивается сильное обезвоживание. При этом происходит потеря большого количества белка, страдает белковый, жировой, углеводный, минеральный, витаминный и другие виды обмена. В результате потери крови проявляются гипохромные и нормохромные анемии. В особо тяжелых случаях развития неспецифического язвенного колита отмечается гоксическая зернистость нейтрофилов, ускоренная РОЭ. Все лабораторные показатели коррелируют, как правило, с клиническими проявлениями болезни. Чем более выражена активность воспалительного процесса, его распространенность, тем более выражены изменения со стороны всех видов обмена, кишечного дисбактериоза и т. д. При наличии воспалительного процесса в фазе минимальной активности все названные показатели изменяются в значительно меньшей степени.

Из осложнений этих тяжелых заболеваний кишечника следует упомянуть в первую очередь перфорацию язв кишечника, особенно часто встречающихся при тяжелых формах неспецифического язвенного колита. В этом случае производится срочное хирургическое вмешательство. Может иметь место кишечное кровотечение, острое токсическое расширение толстой кишки, которое также является показанием к хирургическому лечению. При неспецифическом язвенном колите и особенно при болезни Крона встречаются стриктуры прямой и толстой кишок, как уже было указано, парапроктиты, свищи и трещины заднего прохода, перианальные раздражения кожи, в единичных случаях мы наблюдали развитие опухолевых за-

болеваний кишечника на фоне развития неспецифического язвенного колита.

Из внекишечных осложнений следует помнить о возможности появления артритов, поражений кожи, органов зрения, стоматитов, тромбоэмболических осложнений, а также вторичного поражения почек (мочекаменная болезнь), печени (хронический гепатит, цирроз), поджелудочной железы (хронический панкреатит, атрофия и склероз железы).

Подводя итоги вышеизложенному, необходимо подчеркнуть следующее: а) до настоящего времени основные вопросы этиопатогенеза хронических неинфекционных воспалительных заболеваний кишечника окончательно не разрешены; б) можно считать бесспорно доказанной роль кишечного дисбактериоза, который наряду с другими факторами приводит к тяжелым заболеваниям кишечника.

2. ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОФЛОРЫ СОДЕРЖИМОГО ТОЛСТОЙ КИШКИ (МИКРОФЛОРА ФЕКАЛИЙ)

В последние годы не только микробиологи, но и клиницисты рассматривают изменения состава кишечной микрофлоры как один из механизмов, поддерживающих хроническое течение заболеваний кишечника. Однако отсутствие унифицированных методов бактериологического исследования фекалий, разнообразие представлений о нормальных показателях микрофлоры здоровых людей делает трудной задачу установления величины истинных изменений кишечной микрофлоры у больных, а также, затрудняет сравнение данных разных авторов. Пока еще не определены какие-либо специфические особенности в сдвигах в кишечной микрофлоре, характерные для конкретного заболевания, которые отражались бы очерченным симптомокомплексом, хотя подобные попытки и предпринимаются (Hoffmann, 1966). Поэтому при исследовании фекалий производится лишь суммарная оценка наступивших сдвигов. Все сказанное является некоторой предпосылкой, объясняющей неполные, а порой и значительно варьирующие сведения о кишечной микрофлоре больных неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника.

В табл. 10 мы представили сводные данные изучения микрофлоры у больных с разными неинфекционными

Таблица 10
Частота выявления и количественное содержание микробов в 1 г фекалий больных с различными воспалительными нефункционными заболеваниями желудочно-кишечного тракта по данным разных авторов

	Вазиль Крона и др., 1976)	Длительные воспаления толстой кишки (В. Г. Гейберг и др., 1964)	Лактри с секреторной недостаточностью (М. Э. Микельсар, 1959)	Хронический колит (Ф. Л. Вильшанская, 1970)	Хронический энтероколит (О. П. Марко с соавт., 1970)	Постдизентерийный колит (А. С. Бронштейн, О. П. Марко, 1976)	Язвенный колит (О. П. Марко, 1970)	Больные с дисбиозом (Напел и др., 1963)
Число изученных проб	34	92	10	364	50	100	400	6
Бифидобактерии	47,0/7,9	—/9,4		16,1/—	70/8,7		53,8/8,3	—/0—9,3
Лактобактерии		—/7,5	100/8,3		76/6,1		95,4/7,1	—/0—6,3
Бактероиды			80/8,3					
Эшерихии	97,0/7,7	—/8,4	100/7,5	44,7/—	96/7,8	20/—	97,6/8,0	—/3,8—9,8
в т. ч. гемолитические					22/3,9		59,7/6,3	
Энтерококки		—/7,2			70/7,1		82,8/7,6	—/3,3—7,5
Аэробные энтеробактерии (кроме эшерихий и протеев)	41,2/7,3			31,3/—		58/—	17,0/6,3	
Протей	61,7/7,0		100/3,9	16,1/—	22/8,1	70/—	30,1/6,1	—/0—2,0
Псевдомонады	17,0/7,0						2,0/7,1	
Стрептококки гемолитические	17,0/7,7					7/—	22,2/7,6	

	Болезнь Круна (О. П. Марко и др., 1976)	Длительные воспаления толстой кишки (В. Т. Гейберт и др., 1964)	Гастрит с секреторной недостаточностью (М. Э. Микальсаар, 1969)	Хронический колит (Ф. Л. Вильшанская, 1970)	Хронический энтероколит (О. П. Марко с соавт., 1970)	Постдизентерийный колит (А. С. Бронштейн, О. П. Марко, 1976)	Клевенный колит (О. П. Марко, 1970)	Болезнь с дисбиозом (Наезд и др., 1963)
Стафилококки	20,6/3,7		40/3,7	16,7/—	22/3,9	13/—	54,5/4,3	—/0—5,2
Клостридии	61,7/4,4	—/4,1			72/4,3	90/—	63,2/4,3	—/0—5,9
Кишечные щелочеобразователи							4,5/6,6	
Спорообразующие аэробные палочки					12/3,1		3,7/4,1	
Грибы		—/3,1		16,1/—	34/4,5		54,0/4,6	—/0—6,4

Примечание. В числителе — частота выделения микроорганизмов в %, в знаменателе — количество микроорганизмов в 10^{10} . Прочерк означает отсутствие данных.

воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Следует оговорить, что в табл. 10 включены данные авторов, изучавших относительно полный состав микрофлоры. Таблица составлена по аналогии с табл. 5, в которую сведены данные о нормальной кишечной микрофлоре. Исследованиями авторов, характеризующими изменения отдельных бактериальных групп, мы воспользуемся в процессе изложения.

Суммарно у больных с болезнями кишечника, независимо от нозологической формы, сдвиги в кишечной микрофлоре констатируются от 70,9% (И. П. Ищенко, 1971) до 97,5—100% случаев (И. С. Савощенко и др., 1967; О. П. Марко, 1967). Характерным проявлением патологических сдвигов в микрофлоре кишечника является заметное увеличение общего количества микробов за счет аэробных групп. Например, при хроническом энтероколите оно составляет $23 \cdot 10^9 \pm 4 \cdot 10^9/\text{г}$ (И. С. Савощенко и др., 1967), а при язвенном колите — $4 \cdot 10^{10} - 24 \cdot 10^{10}/\text{г}$ (Seneca, Henderson, 1950), тогда как у здоровых людей — $3 \cdot 10^9 \pm 0,84 \cdot 10^9/\text{г}$. Бифидобактерии при этом либо не высеваются вовсе, либо количество их заметно снижено (см. табл. 11) по сравнению с нормой (в среднем $\lg 9,1$). Независимо от конкретного заболевания суммарно при «длительных кишечных дисфункциях» у детей бифидобактерии отсутствуют в 34% случаев, а в 28,4% они определяются только в титрах $10^{-5} - 10^{-7}$, т. е. у 62,6% больных констатируется резкое нарушение содержания в кишечнике бифидобактерий (Г. И. Гончарова и др., 1972). Доминирующее положение бифидобактерий у здоровых людей (см. табл. 5), наличие у них антагонистических, витаминизирующих и других полезных для человека свойств (В. Ф. Семенихина, 1967; Тапани, 1966) уже теперь позволяют с уверенностью заключить, что элиминирование из состава микрофлоры бифидобактерий является одним из патологических проявлений, признаком, определяющим состояние дисбактериоза.

Следующим общим признаком нарушения равновесия в составе кишечной микрофлоры можно считать увеличение количественного содержания энтеробактерий. Это касается как факультативных видов — представителей разных родов семейств *Enterobacteriaceae* (Haenel, 1970 и др.), так и облигатных для кишечной флоры бактерий рода *Escherichia* (О. П. Марко, 1967 и др.). Ки-

шечные палочки у больных людей продолжают высеваться столь же постоянно, что и у здоровых людей, однако количество их в 1 г фекалий по сравнению с нормой (табл. 5), как правило, увеличено до lg 7,9—9,8 (см. табл. 10) и даже до lg 10,9 и более (Seneca, Henderson, 1950), т. е. превосходит содержание бифидобактерий. В связи с этим Gorbach с соавторами (1967) считают возможным судить о наступающем клиническом выздоровлении больных неспецифическим язвенным колитом только лишь на основании уменьшения количества кишечных палочек в 1 г фекалий. Кроме увеличения общего числа кишечных палочек, нарастает количество колибактерий с выраженными признаками патогенности. Одни из них способны гемолизировать эритроциты человека, другие — продуцировать токсичные продукты и т. д. (см. главу IV, раздел 4).

Остается неясным вопрос о характере изменений у больных людей содержания *Bacteroides*. С одной стороны, считают, что признаком дисбактериоза является уменьшение их содержания, как и «бифидогруппы» (В. Г. Геймберг, 1958), с другой — напротив, полагают, что бактероиды — факультативно патогенные микроорганизмы и находятся в связи с так называемыми дисбактериозными недомоганиями со стороны кишечника. В некоторых случаях энтерита обнаруживают их в кале почти в чистой культуре (Hoffmann, 1966).

Нет достаточных данных об изменениях, происходящих в группах лакто- и катенабактерий, в связи с чем последние не внесены нами в табл. 10. Относительно лактобактерий полагают, что при заболеваниях желудочно-кишечного тракта их количество зависит от секреторной деятельности желудка. Однако имеющиеся наблюдения достаточно противоречивы. Так, Hoffmann (1966) находит при пониженной секреции уменьшение числа лактобактерий в кале, а при гиперацидных состояниях — нарастание. Напротив, обследовав различные группы больных с ан-, гипо-, нормо- и гиперацидной секрецией, М. Э. Микельсаар (1969) обнаружила повышение содержания лактобактерий лишь при ахлоргидрии. Haenel (1960) также считает возросшие количества лактобактерий в кале патологическим признаком, в то время как Dubos (1966), Savage (1968) с лактобактериями связывают «благополучие» макроорганизма. Тем не менее, как следует из табл. 10, группа лактобактерий у больных ко-

литом и энтероколитом обнаруживается достаточно постоянно и в количествах, мало отличающихся от таковых у здоровых людей. Решение вопроса о характере изменений в группе лактобактерий станет возможным, по всей вероятности, после унифицирования методов выделения и количественного учета этих микроорганизмов.

Не ясно также положение в микрофлоре энтерококков при заболеваниях кишечника людей. Из табл. 10 следует, что существенных сдвигов в частоте выявления и количественном содержании у больных людей в сравнении с нормой эта группа не претерпевает. Хотя, по данным Haepel (1970), диапазон их количества в 1 г фекалий при «дисбиозах» достаточно велик — $1g$ 3,3—7,5.

Emberger и Pavlova (1970) относят энтерококки к условно патогенным микроорганизмам, учитывая, что в их клетках содержится типоспецифический антиген белкового характера, который, как известно, является основой унифицирования, как и токсические продукты их метаболизма.

Из изложенного очевидна необходимость более детального изучения изменений в составе облигатной флоры при различных патологических состояниях желудочно-кишечного тракта. Важным представляется не только учет количества, но и видового спектра этих групп, а также их биофаготипов и др.

Весьма существенные сдвиги при заболеваниях желудочно-кишечного тракта отмечаются в группе так называемых факультативных для толстой кишки микроорганизмов. Следуя той же последовательности, в которой представлены микробы в табл. 5, мы остановимся на группе аэробных энтеробактерий (за исключением эшерихий и протеев). До настоящего времени не все специалисты уделяют внимание этим бактериальным группам при изучении микрофлоры. В ряде случаев учитывается лишь количественное содержание суммарно всех выделяемых грамотрицательных энтеробактерий. Более четкая идентификация в таких случаях не проводится. Между тем, как мы уже говорили в главе II (раздел 2) и как будет сказано далее (глава IV, раздел 4), в последние годы придается этиопатогенетическая роль при ряде острых и хронических заболеваний кишечника бактериям родов *Citrobacter*, *Arizona*, *Klebsiella* и др. Например, изучение причин поноса у детей в Южном Тунисе привело Vaneček и Kaigl (1971) к заключению о том, что наи-

более частой причиной являются так называемые условно патогенные *Enterobacteriaceae* и *Protozoa*. Чрезвычайно важным при этом является недостаточное питание детей, особенно белковый дефицит. В данной ситуации авторы придают второстепенное значение санитарно-гигиеническим условиям, что еще раз свидетельствует о роли дисбактериоза, развивающегося в ослабленном организме.

В связи с тем что борьба с перечисленными микроорганизмами, как и с протейями и с псевдомонадами, представляет значительные трудности, в литературе стало появляться для них обозначение «проблемные возбудители» (Dimmling, 1974).

Значительное место при заболеваниях кишечника отводят группе микробов из рода *Proteus*. Из табл. 10 следует, что частота их выявления колеблется между 22 и 100%. Однако, как мы уже говорили, такие различия связаны в первую очередь с неоднородностью используемых методик. Тем не менее при желудочно-кишечных заболеваниях палочки протеев выделяются в 16—50 раз и чаще, чем у здоровых. Наиболее часто они обнаруживаются у больных с постдизентерийным синдромом (в 70% случаев), что, вероятно, связано прежде всего с неоднократными курсами антибиотикотерапии, проводимыми порой без соблюдения должных правил.

Обращает на себя внимание также высокое количественное содержание протеев в 1 г фекалий, особенно у больных хроническими энтероколитами и неспецифическим язвенным колитом.

В последние годы в клиниках отмечено значительное возрастание синегнойной инфекции, связанной, по-видимому, с резистентностью данной группы микробов ко многим антибиотикам широкого спектра действия. Особенно подвержены инфицированию псевдомонадами больные пожилого возраста и с хроническими заболеваниями, защитные силы которых ослаблены. Чаще синегнойные палочки высеваются при поражении урогенитального и желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кожи (Zenker, 1972). Мы наблюдали инфицирование кишечника псевдомонадами у 2% больных неспецифическим язвенным колитом с тяжелым течением (О. П. Марко, 1970).

Весьма часто при исследовании испражнений больных людей высеваются стафилококки (см. табл. 10), причем

при неспецифическом язвенном колите — в каждом втором случае.

Хотя показатели частоты выявления стафилококков достаточно демонстративны, они не всегда полно отражают степень наступивших сдвигов. Более убедительными являются показатели количественного содержания микробов в 1 г фекалий. Например, М. И. Гринзайд с соавторами (1964) у больных хроническими колитами высевали стафилококки у 64% больных, причем у 9—18% количество микробов составляло от 5000 до 200 000 и более в 1 г. Высеваемость стафилококков у здоровых людей, по наблюдениям авторов, была также частой (у 38%), но подобные количества микробов отмечены лишь у 2% людей.

В связи с тем что положение микроорганизмов рода *Clostridium* не определено еще и в нормальной кишечной микрофлоре (см. главу II, раздел 2), пока не представляется возможным характеризовать состояние этой группы в патологических условиях. Из табл. 10 следует, что в составе микрофлоры больных людей они высеваются чаще, чем у здоровых, но количество их в среднем не бывает высоким (до 10^5 5,9/г). Тем не менее у больных неспецифическим язвенным колитом с тяжелым поражением толстой кишки их число может составлять 1—10 млн. и даже 25 млн. особей в 1 г фекалий (О. П. Марко, 1967). Следовательно, высокие количества клостридий, как показали наши наблюдения, характеризуют неблагоприятие в микробном ценозе. Подобная точка зрения подкрепляется сообщением Kuhlman (1960) о том, что у больных энтеритом количество клостридий увеличивается, а по мере стихания клинических проявлений — уменьшается. Аналогичная ситуация описана Hoffmann (1965) у больных с кишечной непроходимостью.

Достаточно часто у больных желудочно-кишечными заболеваниями в составе кишечной микрофлоры обнаруживаются дрожжевые и дрожжеподобные грибки (см. табл. 10). Среднее количество их составляет 10^3 3,3—4,6/г с пределами колебаний от 0 до 10^5 5,4/г. Следует заметить, что у больных неспецифическим язвенным колитом в 25,5% случаев высеваются грибы рода *Candida* и гиотрихонд (Ф. Л. Вильшанская, 1970).

В возникновении вспышек гастроэнтерита, мезентериального лимфаденита, терминального илеита, в том числе тяжелого язвенного поражения стенок тонкой кишки и

аппендикса, в последние годы значительная роль отводится так называемой псевдотуберкулезной палочке — *Yersinia enterocolitica*. Язвенный процесс может поражать также глотку и миндалины (Bradford e. a., 1974). Полагают (В. Г. Кузнецов, 1974), что описанная еще в 1927 г. в Японии лихорадка Идзуми, как и дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка, обусловлена одним этиологическим агентом — возбудителем псевдотуберкулеза. Во всех случаях *Yersinia* высеваются из кала больных. Данная группа микробов не внесена нами в табл. 5 и 10 из-за отсутствия сведений в литературе о ее месте в составе кишечной микрофлоры.

Остальные перечисленные в табл. 10 виды условно патогенных микроорганизмов, как и многие другие, не названные здесь, встречаются лишь в некоторых случаях. Однако у многих из них определяются те или иные признаки «агрессии», вследствие чего они могут, так же как и описанные, способствовать поддержанию патологического процесса и процесса интоксикации организма больного (см. главу IV, раздел 4).

Хотя микробиологические исследования еще не могут оцениваться с позиций дифференциальной диагностики разнообразных заболеваний желудочно-кишечного тракта, тем не менее существует определенная зависимость характера этих сдвигов от характера патологического процесса в кишечнике. Мы уже отмечали, что достаточно четкие различия установлены у больных язвенным колитом и больных с постдизентерийными изменениями функ-

Таблица 11

Сравнительные данные о частоте выявления условно патогенных микроорганизмов у больных язвенным колитом и больных с постдизентерийным синдромом (О. П. Марко)

Нозологические формы	Группы микроорганизмов (в %)					
	патогенный стафилококк	гемолитический стрептококк	гемолитические энтерококки	протей	прочие энтеробактерии	клебациллы
Язвенный колит	46,7	18,0	59,0	30,0	24,2	75,0
Постдизентерийный синдром	13,0	7,0	20,0	70,0	58,0	90,0

¹ Энтеробактерии лактозоотрицательные и со сниженной ферментативной активностью.

ции толстой кишки. В табл. 11 представлены сравнительные данные о частоте выявления различных групп условно патогенных микробов у больных с названными нозологическими формами.

Как следует из табл. 11, характер дисбактериоза, у больных сравниваемых групп различен. Эти данные коррелируют с клиническими проявлениями (А. С. Бронштейн, О. П. Марко и др., 1973).

При наличии в слизистой оболочке язв или эрозий (при язвенном колите) и при выделении из кишки крови и гноя преобладающей является гноеродная, гемолитическая флора, у части больных сочетающаяся с протеолитической. В тех случаях, когда в кишке деструктивных изменений не наблюдается или они ограничены (в группе постдизентерийных больных) и основные жалобы сводятся к болям в животе, вздутию, метеоризму, а клиническими проявлениями является жидкий стул, зловонный запах фекалий, либо запоры, в составе микрофлоры доминирует гнилостная флора.

Hoffmann (1966) предпринял попытку установить наиболее характерные признаки сдвигов кишечной флоры при различных нозологических формах. Так, при кишечной непроходимости в кале преимущественно размножаются микробы группы *Bacteroides* и *Clostridium*. Преобладание бактероидов считают более характерным проявлением запоров, причем увеличенным бывает общее количество бактерий в фекальной флоре. И напротив, снижение содержания анаэробов с параллельным нарастанием количества аэробов чаще встречается, по мнению Hoffmann, при опухолях кишечника, печени и поджелудочной железы. При циррозе печени, реже при колитах, как правило, увеличено содержание *Veillonella parvula*, что не характерно для других заболеваний. Небезынтересно, что при кожном зуде автор наблюдал у больных резкое увеличение числа энтерококков. Направленная антибиотикотерапия приводила к исчезновению этого неприятного симптома. Хотя приведенные сведения требуют многочисленных подтверждений, они не должны остаться без внимания микробиологов и клиницистов. Кроме того, характер изменений в кишечной микрофлоре может быть достаточно постоянен для данного больного. На основании собственных многолетних наблюдений за микрофлорой больных неспецифическим язвенным колитом в динамике (каждые 10—15 дней на протяжении

2—4 мес и даже 1—1½ лет) мы могли убедиться в закономерном постоянстве выявления у одного и того же больного определенных групп условно патогенных микробов и длительном отсутствии в составе микрофлоры бифидобактерий.

У двух больных с язвенным левосторонним колитом в каждом из 4 бактериологических анализов (с интервалом 5—10 дней) высевались кишечные палочки с гемолитическими свойствами и патогенные стафилококки, на которые не удалось воздействовать применявшимися методами лечения. Не был достигнут и клинический эффект. При повторном поступлении больных в стационар примерно через 1½ года снова высевались эти же группы микроорганизмов. У больной с левосторонним рецидивирующим язвенным колитом трехкратно в стационаре и однократно после выписки (через 6 мес) обнаруживались бактерии алкалесценс. У больной с тотальным язвенным колитом из кала (дважды с интервалом в 10 дней), а затем из слепой, поперечной ободочной и сигмовидной кишок при интраоперационном исследовании были изолированы большие количества (от $2 \cdot 10^6$ до $1,2 \cdot 10^9$ /г) палочек протей и стафилококки, отсутствовали бифидобактерии и аэробные лактобактерии.

Степень бактериальных сдвигов находится в тесной зависимости также и от тяжести клинического течения болезни и протяженности патологического процесса. Демонстративными в данном случае представляются наблюдения (О. П. Марко, 1967) за больными неспецифическим язвенным колитом (рис. 1).

Микрофлора кишечника при различном клиническом течении неспецифического язвенного колита при различных топографо-анатомических формах заболевания

Клинико-лабораторные сопоставления в двух резко отличных по тяжести болезни группах больных дали возможность выявить отчетливую их взаимосвязь.

Как следует из табл. 12, у больных с резко активным процессом в основном с тотальным поражением толстой кишки, без тенденции язв к регенерации, с наличием местных и общих осложнений, преобладают ассоциации из 3—4 условно патогенных видов микробов и более, причем количество их в 1 г фекалий превышает в 10—15 раз и даже в 100 раз содержание микробов в кале больных с вялым течением процесса. Такая же разница наблюдается и в содержании клостридий. У всех больных снижено количество бифидобактерий (до миллионов в 1 г) и, напротив, увеличено содержание эшерихий (до

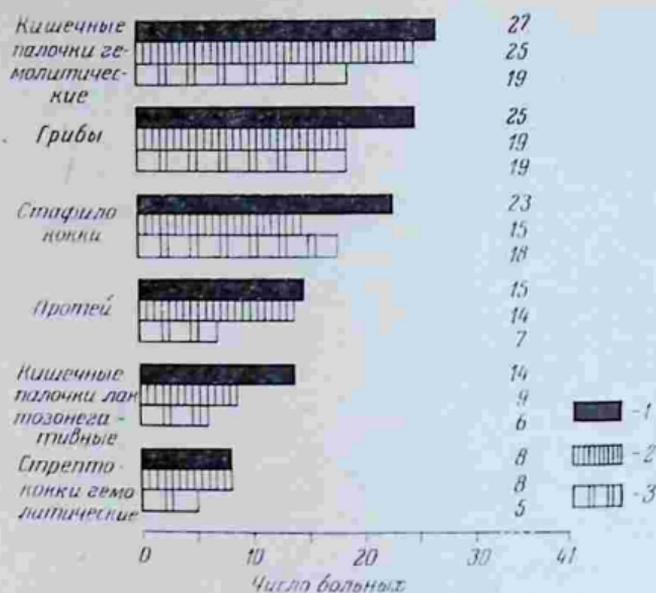


Рис. 1. Частота обнаружения факультативных микроорганизмов кишечной флоры в испражнениях больных с различной локализацией язвенного колита.

1 — больные тотальным колитом; 2 — больные левосторонним колитом; 3 — больные проктосигмоидитом.

Таблица 12

Сравнительные показатели нарушений в составе кишечной микрофлоры в двух группах больных неспецифическим язвенным колитом с различной тяжестью заболевания (по данным М. Х. Левитана и О. П. Марко, 1970)

Степень активности язвенного колита	Всего больных	Больные с нарушенной флорой	Больные, у которых выявлены						
			ассоциации		гемолитические энтериты	протей	стафилококки	стрептококки гемолитические	прочие
			2 видов	3 видов					
Резко активный процесс	38	38	2	36	29	23	33	14	8
Вялое течение процесса	50	47	44	3	26	10	25	—	9

Таблица 13

Частота выделения и количественное содержание микробов в содержимом различных отделов толстой кишки у 13 больных неспецифическим язвенным тотальным колитом (О. П. Марко, 1967)

Группа микробов	Число больных, у которых обнаружены микробы				Среднее количество микробов (в млн. на 1 г)			
	в кале	в кишке			в кале	в толстой кишке		
		сигмо-видной	поперечной ободочной	слепой		сигмо-видной	поперечной ободочной	слепой
Бифидо-бактерии	3	3	3	1	40	30	50	10
Кишечные палочки	13	13	12	13	70	30	50	500
Лакто-бактерии	11	11	10	9	1	0,5	0,5	0,01
Энтерококки	8	8	8	9	10	10	20	10
Протей	4	4	4	4	0,5	0,1	0,05	0,1
Щелочеобразователи кишечные	1	1	—	1	6,0	48,0	40,0	61,0
Синегнойные палочки	1	1	1	1	18,0	20,0	82,0	920,0
Стафилококки патогенные	3	4	3	4	0,003	0,003	0,005	0,5
Стрептококки гемолитические	1	2	2	—	1,2	1,0	1,0	—
Клостридии	7	7	6	7	0,01	0,01	0,02	0,05
Грибы	8	7	7	7	0,003	0,005	0,008	0,005

миллиардов в 1 г). Выявлена четкая зависимость характера изменений микрофлоры и протяженности процесса в кишке (рис. 1). Исследование содержимого толстой кишки, полученного во время операции у больных с тяжелой формой язвенного колита, показывает, что состав облигатной флоры существенно не различается на всем протяжении толстой кишки (табл. 13). Лишь в слепой кишке наступают более выраженные сдвиги: гораздо больше снижено количество бифидобактерий, увеличено

число эшерихий, клостридий, стафилококков. Количество аэробных условно патогенных видов превосходит число бифидобактерий в 10—50 и 100 раз. Подобное положение, по-видимому, связано с особенностями анатомического строения и малой подвижностью этого отдела кишечника. При патологических состояниях здесь создаются наиболее благоприятные условия для жизнедеятельности микробов, которые являются в связи с этим источником интоксикации и возникновения суперинфекции.

Иллюстрацией подобных положений может явиться микрофлора больного, оперированного по поводу тяжелого тотального рецидивирующего язвенного колита. Из рис. 2 видно, что во всех отделах толстой кишки и в дистальной части тонкой микробный состав относительно равнозначный и характеризуется глубокими изменениями.

В то же время при левостороннем процессе наиболее интенсивные изменения микробной флоры выражены лишь в дистальных отделах толстой и прямой кишок. На рис. 3 представлены показатели микрофлоры больного, оперированного по поводу неспецифического язвенного проктосигмоидита хронического непрерывного течения. В данном случае количество условно патогенных видов уменьшается в проксимальных отделах. Кроме того, в содержимом из илеостомы, полученном через 20 дней после операции, состав флоры приближается к нормальному «фекальному».

Весьма интересен, на наш взгляд, и тот факт, что даже после выключения пораженной толстой и прямой кишок путем наложения илеостомы или колостомы микробы в них не только не погибают, но количество некоторых видов заметно увеличивается. При бактериологическом исследовании выделений из культуры прямой кишки в различные сроки после операции (от 10 мес. до 1½ лет) мы продолжали обнаруживать стафилококки (до $4 \cdot 10^6/\text{г}$), диплококки, грибы и др., чаще в моно-, реже в диккультуре. По-видимому, это явление лежит в основе не проходящего у больных язвенным колитом с оставленной отключенной толстой кишкой (или даже культурой прямой кишки) состояния интоксикации (Ж. М. Юхвидова, 1965; М. Х. Левитан, 1970).

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что, несмотря на высказываемое отдельными авторами (М. Э. Микельсаар, 1969) мнение о малой значимости для клиники показателей кала, большинством исследователей, изучаю-

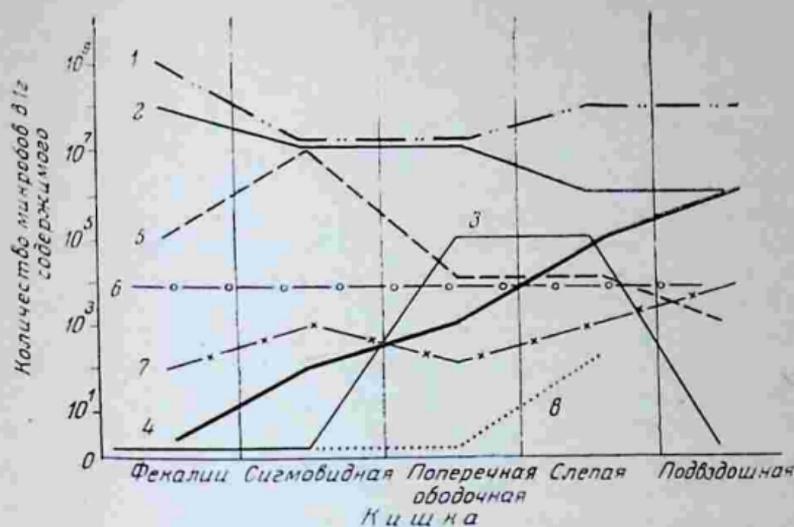


Рис. 2. Состав микрофлоры содержимого различных отделов толстой кишки и дистального отдела подвздошной, полученного во время операции у больного с тотальным неспецифическим язвенным колитом.

1—энтерококки; 2—кишечные палочки; 3—кишечные палочки гемолитические; 4—протей; 5—споровые анаэробы; 6—молочнокислые бактерии; 7—стафилококки; 8—грибы.

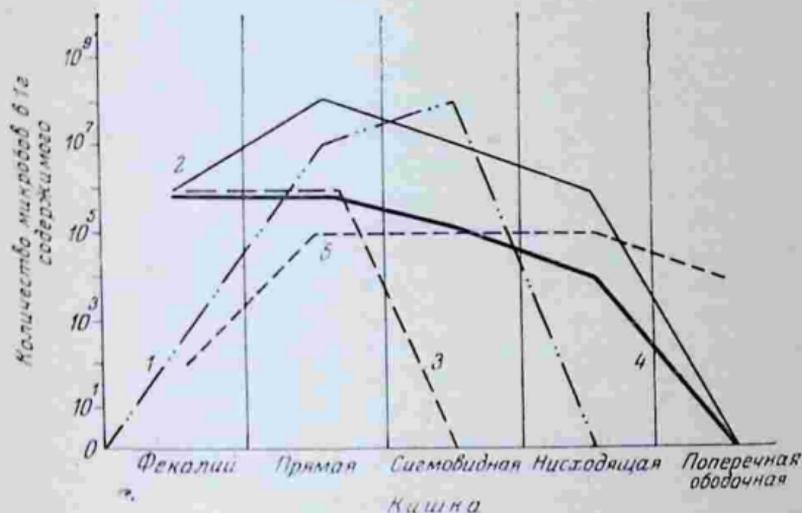


Рис. 3. Состав микрофлоры содержимого различных отделов толстой кишки, полученного во время операции у больного с хроническим язвенным проктосигмоидитом. Обозначения те же, что на рис. 2.

ших эту проблему, убедительно продемонстрирована огромная роль микроорганизмов аутофлоры в возникновении, развитии, течении многих тяжелых заболеваний человека.

Кишечная микрофлора является весьма тонким индикатором патологических состояний кишечника, достаточно четко характеризует тяжесть происходящего процесса, отличается относительным постоянством наступивших сдвигов для данного больного, регистрируемых на протяжении длительного времени. Выявление более полного состава кишечной микрофлоры, глубокое изучение миллиардного «населения» анаэробов кишечника приближает нас к возможности установления признаков, характерных для того или иного конкретного заболевания.

Следующая особенность бактериальных сдвигов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта — появление микробов в проксимальных его отделах, т. е. там, где обычно они не обнаруживаются.

3. ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОФЛОРЫ ТОНКОЙ КИШКИ И ЖЕЛУДКА

Для того чтобы достаточно объективно оценить излагаемые ниже данные, здесь следует повторить, что большинство ученых считают проксимальный отдел тощей кишки либо не содержащим микроорганизмы, либо населенным незначительным количеством (не более 10^3) грамположительной флоры: негемолитическими кокками, аэробными молочнокислыми бактериями и грибами (см. часть II, главу I). Полагают, что указанные виды являются, как правило, «транзитными» из полости рта, дыхательных путей и желудка. Напомним также, что в тонкой кишке осуществляются промежуточные и заключительная стадии гидролиза различных пищевых веществ. Процесс у здоровых людей проходит при участии ферментов, локализованных на наружной поверхности мембран кишечных клеток в стерильных условиях (А. М. Уголев, 1967). Происходит и всасывание образующихся ценных продуктов метаболизма: жира и его отдельных фракций, аминокислот, углеводов, ионов металлов и др. Тонкая кишка участвует в регуляции почти всех видов обмена.

В главе I (раздел I) мы говорили о факторах, обеспечивающих отсутствие микробов в содержимом тонкой кишки: о бактерицидном действии слюны, соляной кис-

лоты желудка, желчи, функционально-морфологическом статусе слизистой, физико-химических свойствах кишечного сока и др.

Надо полагать, что развитие патологического процесса в тонкой кишке, влекущее за собой выпадение какого-либо из перечисленных звеньев, может создавать благоприятные условия для размножения различных микроорганизмов, которые в свою очередь способствуют поддержанию очага воспаления, отягощают течение заболевания. И наоборот, проникновение в тонкую кишку в силу тех или иных причин значительных количеств микроорганизмов нарушает эти точные, сбалансированные физиологические процессы и изменяет условия пищеварения и всасывания, в результате чего возникает патологический очаг.

Как следует из табл. 14, микробиологическая характеристика содержимого тонкой кишки у больных с различными воспалительными заболеваниями кишечника в значительной степени отлична от ее состояния у здоровых людей. Если видовой состав и количественное содержание микрофлоры дистального отдела подвздошной кишки и у здоровых людей порой не отличаются от таковых в фекалиях, то при заболеваниях аналогичная картина наблюдается и в проксимальной части тощей кишки. Хотя бифидобактерии единодушно признаны сапрофитами, облигатными обитателями толстой кишки, однако нахождение их в тощей кишке не может расцениваться как благоприятный признак. Проникновение любых «толстокишечных» видов в тонкую кишку является следствием патологического перераспределения кишечной микрофлоры. И, конечно, бесспорным признаком патологического состояния тонкой кишки является обнаружение в ней больших количеств потенциально патогенных микробов. Полагают, что среди факторов, способствующих росту количества бактерий в тонкой кишке, первое место следует отнести снижению барьерных функций секрета желудка. Как известно, соляная кислота и пепсин желудочного сока играют важную роль в подавлении роста бактерий.

Мы уже говорили, что при хроническом колите и энтероколите значительный рост микроорганизмов в дуодено-еюнальном содержимом чаще наблюдается при наличии гастрита с секреторной недостаточностью (В. Г. Геймберг и др., 1965). Многие исследователи констатируют

Частота выявления и количественное содержание мн
у больных с заболеваниями органов желудочно-

	В желудке		
	состояние после колекто- мии	заболева- ния желу- дочно-ки- шечного тракта	язвенный колит
	М. И. Бру- силовский, О. П. Мар- ко (1970)	Mortimer е. а. (1967)	О. П. Мар- ко (1967)
1	2	3	4
Число исследованных проб	30	41	10
из них инфицированы, %	93	70,8	80,0
Бифидобактерии			
Бактероиды			
Лактобактерии	40,0/—		
Эшерихии в том числе гемоли- тические	20,0/— V/—	+ / —	+ / —
Энтерококки	40,0/—	+ / —	+ / 2,5
Аэробные энтеробакте- рии (кроме эшерихий и протеев)			
Протеи	V/—	+ / —	
Стафилококки	58,0/—		+ / —
Стрептококки гемоли- тические и зеленящие	V/—		
Нейссерия			
Клостридии			
Дифтеронды			
Грибы	43,3/—		— / 2,5
Сарцины	V/—		+ / —
Всего микробов в 1 мл	4,4		3,5

Примечания. Знак + указывает на наличие данной группы микробов, отсутствие данных у автора, V — единичные случаи. В числителе — частота

Таблица 14

кробов в 1 мл желудочного сока и содержимого тонкой кишки
кишечного тракта по данным разных авторов

В дуодено-еюнальном отделе тонкой кишки				
состояние после колекто- мии	заболева- ния желу- дочно-ки- шечного тракта	хронический энтероколит и колит		
М. И. Бру- силовский, О. П. Мар- ко (1970)	Г. П. Лилния и др. (1970)	Геймберг (1964)	Л. М. Иванова (1970)	О. П. Марко (1970)
5	6	7	8	9
30	621		105	40
70,0	65,0		74,0	100,0 30,0/3,2
27,0/—		+ / —	29,0/5,6	42,5/2,0
17,0/—	45,0/4,1	+ / —	19,0/>4,1	17,5/4,6
—				5,0/3,6
27/—		+ / —	37,0/>4,1	45,0/4,4
				12,5/4,1
V/—		+ / —	2,0/>4,1	—
33/—	+ / —	+ / —	2,0/2,1—6,1	42,5/3,4
V/—	+ / —			22,5/4,3
				2,5/2,1
V/—		+ / —	3,0/2,1—5,1	45,0/3,6
4,1	4,1	4—6	6,1	5,1

по без количественного выражения. Знак — и свободные клетки указывают на выделения в процентах В знаменателе — количество микробов в 1 г 10.

	гастрэктомия. Дивертикулез тонкой кишки	острые диарейные
	Tabagchali e. a. (1966)	Cohn e. a., (1967)
<i>10</i>	<i>11</i>	<i>12</i>
Число исследованных проб	47	65
из них инфицированы, %	96,0	
Бифидобактерии		
Бактеронды		V/3,1
Лактобактерии	8,0/—	23,0/4,1
Эшерихии	72,0/—	27,0/2,0—6,0
в том числе гемолитические		
Энтерококки	20,0/—	
Аэробные энтеробактерии (кроме эшерихий и протеев)	8,0/—	27,0/2,0—6,0
Протей	10,0/—	
Стафилококки		
Стрептококки гемолитические и зеленящие	4 и 12/—	42,0/1,0—6,0
Нейссерия		23,0/2,0—6,0
Клостридии		V/3,1
Дифтероиды		V/4,0
Грибы		
Сарцины		
Всего микробов в 1 мл	7,4	6,4

Продолжение таблицы 14

Дистальный отдел. Илеостома

заболевания	состояние после колэктомии	язвенный колит	
	М. И. Брусилковский, О. П. Марко (1970)	О. П. Марко (1967)	Gorbach (1967)
13	14	15	
19	45	11	
	100,0	100,0	
	31,1/7,4	9,0/8,2	
70,0/—			—/6,5
55,0/—	73,3/4,1	100,0/5,0	—/5,6
21,0/2,0—6,0	66,6/8,2	100,0/7,9	—/7,1
	—/3,2—7,1	36,3/6,1	
	64,4/7,4	72,6/7,2	—/6,5
42,0/2,0—6,0	—/2,0—7,0	45,4/7,0	
	—/2,1—7,1	55,5/4,1	—/6,4
63,0/1,0—6,0			
	24,4/2,1	36,3/4,2	
	—/2,8—4,1	99,0/4,1	—/4,9
6,3	8,2	8,2	7,8

при воспалительных заболеваниях кишечника угнетение секреции соляной кислоты. Число таких больных составляет примерно $\frac{2}{3}$ — $\frac{3}{4}$ всех наблюдавшихся (И. С. Савощенко и др., 1967; О. П. Марко, Н. Т. Ларченко, 1970). Если инфицирование химуса тощей кишки при нормальной секреции определяется у половины больных энтероколитом, то при анацидном состоянии — у подавляющего большинства — у 26 из 27 (Л. М. Иванова, 1966). При этом в первую очередь бывает «слабая» степень инвазии, а во вторую — «массивная» (Levrat e. a., 1969). Следовательно, снижение барьерной функции желудочного секрета является первым этапом инфицирования проксимальных отделов.

Следующим благоприятным моментом для развития бактериальной флоры в тонкой кишке является снижение ее тонуса и ослабление моторной деятельности, способствующие стазу кишечного содержимого (Е. А. Беюл, 1970). Возникают состояния, сходные с «синдромом слепой кишки», сопровождающиеся стеатореей и другими признаками нарушения пищеварения. Величина и характер бактериального заселения верхнего отдела кишечника находятся в зависимости и от локализации патологического процесса. При хроническом энтероколите бактерии обнаруживаются в тощей кишке чаще, чем при хроническом колите — в 74 и 62% соответственно (Т. И. Кудинова и др., 1970). Немаловажным является и степень тяжести заболевания. Так, у больных III степени тяжести энтероколита микробы высевались из всех 57 проб химуса (в 100% случаев), при II степени — в 69% случаев и у больных с легким течением заболевания — в 40% (Н. П. Ларченко, О. П. Марко, 1970).

В табл. 15 представлены данные, отражающие это положение. При тяжелой форме болезни (III степень) с продолжительностью заболевания от 8 до 14 лет, как правило, отмечается появление в полости тонкой кишки 3—5 условно патогенных видов микробов и более. У больных с легким течением, когда давность заболевания не превышает 2—3 лет, нарушений в составе микрофлоры испражнений, как правило, не наблюдается. Содержимое тонкой кишки либо вовсе не содержит микробов, либо высеваются монокультуры *B. bifidum* ($1 \cdot 10^2$ /мл), аэробных молочнокислых бактерий и энтерококков.

Значительный интерес представляет также заметная зависимость между степенью инфицирования просвета

Таблица 15

Зависимость содержания микробов условно патогенных видов в химусе тонкой кишки от тяжести течения хронического энтероколита и проводимого ранее лечения антибиотиками (О. П. Марко, Н. Т. Ларченко, 1970)

Число видов микробов, не свойственных данному органу в норме	Всего больных	Больные с различной тяжестью течения заболевания			Больные, принимавшие и не принимавшие антибиотики
		легкое	средне-тяжелое	тяжелое	
Нет	4	2	2	—	2/2 ¹
Один вид	4	2	2	—	0/4
Два вида	7	2	2	3	4/3
Три »	9	—	4	5	9/—
Четыре—пять видов и более	16	—	9	7	14/2
Итого . . .	40	6	19	15	29/11

¹ В числителе — число больных, принимавших ранее антибиотики, в знаменателе — число больных, не принимавших антибиотики.

тощей кишки условно патогенными видами и проводимым ранее лечением антибиотиками. Из 40 обследованных больных (см. табл. 15) у 29 человек в анамнезе зарегистрирован прием антибактериальных препаратов.

Чрезвычайно важным фактором, способствующим заселению бактериями содержимого тонкой кишки, является снижение общей сопротивляемости организма (Е. А. Бюел; Т. И. Кудинова, Н. И. Екисенина, 1970; Л. Д. Гуторова и др., 1972). Например, в случаях выраженного полиавитаминоза микробы высеваются у 84% больных (из 105 обследованных с хроническим энтероколитом), а при нерезком авитаминозе — у 47,5% (И. С. Савощенко и др., 1967).

Весьма интересные исследования провели И. Б. Куваева с соавторами (1972) по изучению факторов биологической резистентности — иммуноглобулинов и лизоцима. У больных со значительной микробной инвазией химуса, с выраженным дисбактериозом, наблюдалась, как правило, более высокая концентрация и скорость секреции всех классов иммуноглобулинов и в особенности IgA и IgG и соотношение IgA/IgG почти всегда было ниже 1; сниженной оказывалась концентрация лизоцима в сыворотке крови, а в содержимом тощей кишки он не определял-

ся вовсе. На основании своих исследований авторы высказывают предположение о том, что полисахаридные и белковые компоненты бактериальных клеток и токсины, выделяемые размножившейся в тонкой кишке микрофлорой, являются антигенным стимулом, под влиянием которого увеличивается локальный синтез иммуноглобулинов в слизистой оболочке тонкой кишки. Тем не менее на основании имеющихся данных пока трудно ответить на вопрос, что же является в описанных ситуациях причиной и что — следствием. Очевидно одно: существует сложная взаимосвязь и взаимообусловленность между состоянием микробного «населения» кишечника человека и статусом многих систем и органов макроорганизма. Так, беспрепятственное размножение в тонкой кишке бактерий, в том числе с выраженными признаками патогенности, неблагоприятно сказывается на усвоении в тонкой кишке пищевых продуктов, всасывании углеводов и аминокислот, абсорбции из пищевого комка кальция и металлов, а также резорбции жира и его отдельных фракций.

Неблагоприятное влияние микроорганизмов на синтез и обмен веществ липотропного действия в тонких кишках находится в прямой связи с развитием жирового гепатоза (Е. А. Беюл, 1970).

Инфицирование желудка и начального отдела тонкой кишки самыми разнообразными микроорганизмами (*E. coli*, *Proteus*, *Ps. aeruginosa* и др.) является почти постоянным признаком стеатореи (Mortimer *et al.*, 1964). Следствием же подобных патологических состояний может быть мегалобластическая анемия. Последняя, кроме того, усугубляется вследствие конкуренции развившихся в тонкой кишке микроорганизмов с организмом хозяина в усвоении витамина В₁₂, фолатов и т. п. Бактериальная пролиферация в тонкой кишке может способствовать, кроме того, углублению морфологических изменений слизистой оболочки этого отдела (М. Э. Микальсаар, 1969; Н. Т. Ларченко, В. А. Одиноква, О. П. Марко, 1971), а также уже измененной по различным причинам печени. С размножением в тощей кишке микробов связывают также нарушения моторной и секреторной функции всего кишечника (М. И. Брусилковский и др., 1970; Ф. К. Меньшиков и др., 1972). Кроме того, большое количество микробов, размножающихся в тонкой кишке при патологических состояниях, используя для собствен-

ного обмена питательные вещества и витамины, усиливают тем самым их дефицит у больного.

Таким образом, тесная взаимообусловленность между функциональной недостаточностью тонкого кишечника и инфицированием микроорганизмами создает своеобразный порочный круг, где причинно-следственные отношения смещены.

Наличие и характер микрофлоры в тонкой кишке могут иметь и прогностическое значение. Исследования содержимого тощей кишки у больных хроническим энтероколитом, прошедших в стационаре курс лечения (антибактериальными и другими препаратами), через один и два года показали, что обострения заболевания (жидкий стул, боли в животе и пр.) наступают чаще и бывают более продолжительными у тех больных, у которых в тонкой кишке оставалось значительное количество микробов или они появлялись вновь. Ремиссия сохранялась в тех случаях, когда сок тонкой кишки был стерилизован (Л. М. Иванова, 1970). В тех случаях, когда у больных инфекционным гепатитом из порций В и С желчи высеваются кишечные палочки и энтерококки, в дальнейшем, как правило, возникают холецистит и холангит (Г. Н. Грекова, Н. В. Железко, 1965).

Не менее выраженной оказывается при патологических состояниях обсемененность дуоденального и желудочного сока. В табл. 14 представлены данные ряда авторов, показывающие, что из этих органов почти постоянно высеваются кишечные палочки, энтерококки, стафилококки, грибы, в некоторых случаях даже протей, псевдомонады. Количественное содержание в среднем составляет 10^3 — 10^4 /мл. Вследствие подобных явлений в слизистой оболочке наступает прогрессирующее угнетение секреторной функции желудка вплоть до стойкой ахлоргидрии (В. С. Новиков, 1971). Размножение в duodenum микробов может явиться причиной хронического гиперергического воспаления желчевыводящих путей (Н. А. Скуя и Я. Б. Трейзон, 1970), особенно наличие кишечных палочек, бактериальные полисахариды которых выделяются с желчью и длительно сохраняются в ретикулоэндотелиальной системе печени (П. Ф. Здродовский, 1963).

Резюмируя данные этого раздела, следует заключить, что знания характера изменений в микробиологических показателях в сопоставлении их с клинической картиной

заболевания помогают четче понять механизм патологического процесса, определить тяжесть течения хронического заболевания кишечника, направленно выбрать схему лечения и оценить его эффективность, а также прогнозировать в определенной степени исход болезни.

4. ПРЕДСТАВИТЕЛИ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ КАК ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЧЕЛОВЕКА

В предыдущих разделах монографии показаны закономерности изменения микрофлоры, наблюдавшиеся в разных неблагоприятных ситуациях и при воздействии разнообразных факторов на организм человека.

Принципиально общими закономерностями для различных ситуаций являются: 1) уменьшение концентрации некоторых облигатных представителей флоры; 2) увеличение частоты выявления и концентрации представителей факультативной части микрофлоры; 3) появление микроорганизмов различных видов в местах, им не свойственных.

В разделе 2 главы III, посвященной осложнениям, связанным с облучением макроорганизма, приведены данные разных авторов о возникающей при некоторых формах лучевой болезни бактериемии, которая обусловлена в первую очередь грамотрицательной флорой (протей, *E. coli*, *Ps. aeruginosa* и др.), а затем уже с более низкой частотой — кокковой и анаэробной (см. табл. 7).

В последние годы отмечают значительное увеличение числа септических заболеваний с высоким процентом смертельных исходов, вызванных грамотрицательными микроорганизмами у людей, страдающих различными соматическими заболеваниями. Развитие септицемий связывают с широким применением антибиотиков, подавляющих нормальную флору организма, что имеет на фоне основного заболевания важное значение для возникновения септического состояния (Dalton, 1973).

Чрезвычайно интересный анализ 860 случаев сепсиса, вызванных грамотрицательными бактериями, у больных с лейкемией, циррозом печени, диабетом, хирургическими, урологическими заболеваниями дан Du Pont и Spink (1969) по материалам Медицинского центра университета в Миннесоте (1958—1966). Показано прежде всего значение тяжести заболевания как для возникновения

Высеваемость бактерий из крови септических больных различных клиник (по Du Pont, Spink, 1969)

Вид бактерий	Клиника				
	терапевтическая	хирургическая	урологическая	гинекологическая	детская
<i>E. coli</i>	86	51	37	16	56
<i>Klebsiella</i> — <i>Enterobacter</i> — <i>Serratia</i>	32	80	24	2	28
<i>Pseudomonas</i>	28	32	5	2	35
<i>Proteus</i>	25	14	23	1	9
<i>Bacteroides</i>	8	17	2	8	10
Miscellaneous	11	13	5	3	19
Смешанные	42	69	16	3	48
Итого	232	272	112	35	205

септицемий, так и для их исхода. В подавляющем большинстве случаев для всех клиник, за исключением хирургических, на первом месте в качестве этиологического фактора септицемии стояли *E. coli*. Особенно высокий удельный вес кишечной палочки отмечен в терапевтических клиниках (табл. 16). Группа *Klebsiella*—*Enterobacter*—*Serratia* была характерна для хирургических клиник, протей — для урологических. *Pseudomonas* особое место занимали в детских учреждениях (лейкемия, ожоги). *Bacteroides* чаще всего высеивали из крови хирургических и гинекологических больных. Отмечен высокий процент смешанных инфекций.

У 655 больных проанализированы возможные входные ворота инфекции. Пневмония была первичным очагом у 18 больных при бактериемии, вызванной *Klebsiella*—*Enterobacter*, и у 10 — *Pseudomonas*. Для *Bacteroides* дыхательные пути никогда входными воротами не были. Чаще всего они вызывали септицемию у больных, оперированных по поводу заболеваний желудочно-кишечного тракта и тазовых органов.

Протейный сепсис почти всегда был связан с заболеваниями мочеполового тракта. Последний являлся входными воротами в 45% случаев септицемии.

У 338 больных возникновение септических осложнений было связано с хирургическими вмешательствами или

процедурами, в частности постоперационной катетеризацией мочевого пузыря. Важно отметить, что у 60% больных септицемия, связанная с псевдомонадами и клебсиеллами, развивалась в течение или сразу после антибиотикотерапии.

Сравнение бактериологических высевов по годам указывает на нарастание числа случаев, вызванных клебсиеллами за последние годы.

Таким образом, выясненная в работе Du Pont с соавторами (1969) связь возбудителей септицемий с характерными для них воротами инфекции, соответствующими месту их обычного обитания в организме, указывает на эндогенное происхождение септицемий.

Эндогенный характер возникающих в большинстве случаев септицемий очевиден из данных Laufer с соавторами (1974), показавших идентичность в 40—66% культур, выделенных из крови и патологических очагов полости рта стоматологических больных.

Выделяли штаммы стрептококков группы А и D, энтеробактерий, коринебактерий, нейссерий, моракселл и др. По-видимому, травмирующие манипуляции, а также применение антибиотиков и иммунодепрессантов способствуют возникновению эндогенных септицемий. Не исключено и внесение микробов извне. Так, описано 70 случаев септицемий, вызванных грибами у больных, леченных иммунодепрессантами в связи с различными злокачественными заболеваниями, преимущественно кроветворных органов и лимфоретикулярной ткани (Young, 1974). У 8 человек источником инфекции были загрязненный катетер для парентерального питания. При фунгемии чаще всего выделяли из крови *Candida albicans* (28 штаммов), другие виды *Candida* (20 штаммов), а также *Cryptococcus neoformans*, аспергиллы и пенициллы (по 6 штаммов). Получили распространение бронхогенные инфекции, вызванные *Moraxella* у больных реанимационных отделений. Инфекцию связывают с проведением интубации трахей и трахеотомией, а также с использованием инфицированного инструментария. В подавляющем большинстве случаев выделяли смешанные культуры с грамотрицательными палочками. Отмечают роль иммунодепрессантов в возникновении инфекции (Voisin e. a., 1973).

В другой работе при обследовании 6113 больных с септицемией в период 1960—1969 гг. с учетом различных

возбудителей на первом месте оказались пневмококки (33%). Колиподобные формы занимали второе место (24%). Однако с 1965 г. отмечено повышение числа случаев сепсиса и летальных исходов, вызванных граммотрицательными бактериями — *Proteus*, *Pseudomonas* и *Klebsiella* (Jansson, 1971). По данным Dalton (1973), число случаев септицемий, вызванных граммотрицательными бактериями, в 3 раза превышает число инфекций, вызванных грамположительными микробами.

Из приведенного выше очевидно, что граммотрицательная флора, особенно кишечная палочка, в качестве возбудителя септицемий занимает одно из ведущих мест как в клинике, так и при экспериментальной лучевой болезни (см. табл. 7). Это согласуется с изложенной выше концепцией о различной потенциальной патогенности видов, составляющих нормальную флору организма, связанной с наличием различных свойств, обуславливающих способность к приживлению.

Данное положение подтверждают и следующие наблюдения. Как указывалось выше, одним из признаков дисбактериоза является обнаружение бактерий в местах, для них не характерных. Анализ состава бактерий, обнаруживаемых при желудочно-кишечных заболеваниях в тощей кишке — отделе, в норме практически стерильном, вновь показал максимальную частоту для *E. coli* — 72%, затем фекального стрептококка — 22%, протей — 10%, *Pseudomonas* — 8%, бактероидов и лактобактерий — 4%, α -гемолитических стрептококков — 4%. Интересно, что среди выделенных кишечных палочек не обнаружено принадлежащих к патогенным серотипам (Tabaqchali e. a., 1966).

Ниже мы попытаемся кратко изложить данные о различных представителях нормальной флоры как возбудителях патологических процессов у человека, а также проанализировать факторы, определяющие их потенциальную патогенность. Для большей стройности изложения мы будем представлять материалы в последовательности, соответствующей подразделениям табл. 5.

До настоящего времени в литературе нет указаний на наличие патогенных свойств у бифидобактерий. Они считаются непатогенными (Вауп е. а., 1967).

В соответствии с нашими представлениями (В. Г. Петровская, 1972) бифидобактерии, по-видимому, не продуцируют метаболитов, токсичных для организма, так как

недостаток инвазивных свойств может быть компенсирован ослаблением защитных барьеров хозяина. Остаются неясными причины облигатного пребывания этих микроорганизмов в кишечнике, особенно взрослых людей.

У грудных детей показана возможность стимулировать размножение бифидобактерий так называемыми бифидогенными препаратами — бифидус-факторами, содержащимися в материнском молоке (Raynaud, Levesque, 1959), лактулозой (Hoffmann e. a., 1964) и др. Вероятно, это связано с потребностями некоторых штаммов бифидобактерий в этих веществах как факторах роста (Г. И. Гончарова и др., 1967).

Бактероиды, по общему признанию (см. табл. 5), должны рассматриваться как облигатные представители нормальной флоры человека. Они участвуют в регуляции состава микрофлоры и защите от заражения патогенными агентами (см. главу I). Тем не менее с бактероидами все чаще связывают не только возникновение септицемий на фоне тяжелых соматических заболеваний (см. табл. 16), но и аппендициты, абсцессы брюшной полости, легких и мозга, менингиты, аднекситы, а также случаями энтеритов, при которых в 90% обнаруживали грамотрицательные бесспорные анаэробы (Braun e. a., 1967; Wegner, 1974). Как известно, бактероиды продуцируют протеолитические ферменты; обнаружена способность у бактероидов различных видов — *fragilis*, *vulgatus*, *distasoni* и др. (Müller e. a., 1970) образовывать фермент нейраминидазу, действующую, как фактор распространения. Важно отметить, что если для здоровых людей характерны бактероиды видов *vulgatus*, то из патологического материала чаще выделяются *Bac. fragilis*. Эти наблюдения соответствуют нашим представлениям о неравномерности патогенных потенций не только у различных представителей нормальной флоры, относящихся к разным родам, но и внутри одного и того же рода. Высокая фосфатазная активность обнаружена почти у всех штаммов *Bac. fragilis*, *guminiicola*, выделенных от больных, причем установлена тесная корреляция этого признака с патогенными свойствами анаэробов. Интересно, что из выделенных при этом исследовании фузобактерий высокая фосфатазная активность найдена только у штаммов *F. togiferum* (Porschen e. a., 1974).

Весьма знаменательны наблюдения о синергическом действии бактероидов и фузобактерий как причине тромбозов и легочных эмболий. Полагают, что слабо-вирулентные аэробы поглощают из ткани кислород и выделяют продукты с резко выраженными восстановительными свойствами, снижают окислительно-восстановительный потенциал и способствуют размножению анаэробов. В свою очередь бактероиды продуцируют энзим, который разрушает гепарин и способствует образованию тромбов (Gorbach *et al.*, 1974). Эта группа бактерий безусловно требует тщательного изучения, разработки более тонких методов их типирования и анализа с позиций значения в патологии.

Обнаружены отличия в структуре О-антигена клеточной стенки бактероидов — в липополисахариде отсутствуют гентозы и КДО базального ядра (Rossing *et al.*, 1974).

Лактобактериям и сходным с ними, но плохо изученным катенабактериям как облигатным представителям нормальной микрофлоры приписывается защитная роль в борьбе организма с инфекцией (Braun *et al.*, 1967; см. главу I). Их положительная роль не вызывает сомнения; тем не менее существует уже несколько сообщений об их патогенной способности: описаны случаи бактериального эндокардита с летальным исходом, обусловленного лактобактериями (Э. И. Тюрин и др., 1968). Недавно выделен при эндокардите штамм *Lact. casei* (Тепенбаум, Warner, 1975). Обращают на себя внимание наблюдения М. Э. Микельсаар (1969), показывающие, что в кале больных гастритом с секреторной недостаточностью *L. acidophilus* выделяются у 7 из 10 обследованных, а *L. fermenti*, которые считаются облигатными для кишечника здоровых людей, — только у 1 из 10.

Отмечено некоторое повышение встречаемости *L. acidophilus* биотипа VII у больных гастритом и раком желудка (М. Н. Воронина, 1967). Некоторые штаммы лактобактерий образуют капсулы. Как капсульные, так и бескапсульные варианты *L. casei* обладали токсичностью при внутрибрюшинном заражении мышей и вызывали некроз при внутрикожном и внутритестискулярном введении кроликам (Э. И. Тюрин и др., 1968). Как показано, лактобактерии у моноконтаминированных мышей прикрепляются к кератонизированному несекретирующему

эпителию желудка или кишки (Savage, 1972; Davis e. a., 1973). Штаммы, выделенные не от животных, не обладают такой способностью. Последнюю связывают с синтезом мукополисахарида (Savage, 1972). Эти наблюдения также свидетельствуют о необходимости изучения лактобактерий с дифференцированным учетом видов, а также возможных «факторов вирулентности».

Среди обширного семейства *Enterobacteriaceae* кишечную палочку (*E. coli*) следует признать облигатным представителем нормальной флоры человека. Ее защитная роль в борьбе с патогенными бактериями была доказана в опытах заражения стерильных морских свинок шигеллами, в которых наиболее активным антагонистом при предварительной моноконтаминации была кишечная палочка, а не бактериоиды, лактобактерии и энтерококки (Sasaki, 1967; цит. по Anzai e. a., 1970, и др; см. главу I).

Можно полагать, что защитные свойства кишечной палочки обусловлены не только антагонизмом на метаболическом уровне как у бифидобактерий, бактериоидов, лактобактерий, но и могут быть опосредованными через макроорганизм. Однако интимная связь кишечной палочки с макроорганизмом, играющая такую важную роль в «созревании» эпителия слизистой оболочки кишечника и формировании так называемого естественного иммунитета, обуславливает и более «агрессивное» ее поведение.

Как известно, имеется связь между серотипом кишечной палочки и способностью вызывать диарею у разных видов животных (0111, 055, 026 у новорожденных, 0141 у поросят и др.), что указывает на специфический характер отношений.

Однако показанная возможность вызывать заболевания у стерильных свинок штаммами, выделенными от животных разных видов (собак, кошек и пр.), обнаружение штаммов, продуцирующих энтеротоксины (на модели лигированной кишки кроликов), изолированных у здоровых (Punyashthiti с соавт., 1971), позволяет заключить, что и штаммы «непатогенных» серотипов могут обладать различным набором свойств, которые обеспечивают им как способность приживляться на слизистой оболочке, так и потенциальную патогенность.

Известно, что среди представителей неэнтеропатогенных кишечных палочек многие могут вызывать различ-

ные парентеральные заболевания (отиты, урогенитальные воспалительные процессы и др.) (Э. М. Новгородская, Ю. Е. Полоцкий, 1972), а также быть причиной септицемий (см. выше).

Возможно, что эта способность связана со специфической структурой О- и К-антигенов кишечной палочки. Так, чрезвычайно интересно, что кишечные палочки, вызывающие дизентерию и сальмонеллезоподобные заболевания, имеют серологические связи с шигеллами и сальмонеллами соответственно (Э. М. Новгородская, Ю. Е. Полоцкий, 1972), а антиген К88 (фимбриоподобный белок) сообщает кишечной палочке способность прикрепляться и размножаться на слизистой оболочке тонкой кишки поросят (Smith, Lingood, 1971). Прикрепление энтеропатогенных кишечных палочек к эпителию слизистой тонкой кишки у поросят доказано с помощью специального метода окраски гистологически (Arbuckle, 1971).

С наличием pili определенного серотипа (IV), обуславливающих прикрепление к эпителию слизистой мочевых путей, связывают способность *E. coli* вызывать экспериментальный пиелонефрит у крыс с образованием абсцессов (Silverblatt, 1974).

Среди *E. coli* обнаружено 60 серотипов, которые наиболее часто встречаются в нормальном кишечнике и которые чаще всего связывают с внекишечными заболеваниями. Для этих серотипов характерно наличие термостабильных или термолабильных антигенов типа К, содержащих уроновые кислоты, несущих отрицательный заряд. Эти антигены, по-видимому, играют существенную роль в потенциально патогенных свойствах эшерихий. Редко встречающиеся в кишечнике серотипы не обнаруживаются и при патологических процессах (Ørskov *et al.*, 1971).

Существует предположение, что в основе приживления индигенной флоры может лежать иммунологическая «ареактивность» макроорганизма, связанная с подобием в структуре антигенов обоих партнеров (Foo, Lee, 1972).

Энтерококки (стрептококки группы D), как видно из табл. 5, являются облигатной частью нормальной флоры кишечника. Вместе с кишечной палочкой энтерококки первыми заселяют пищеварительный тракт новорожденных и хотя их количество затем снижается, они сопровождают человека всю его жизнь (см. главу I).

Тем не менее энтерококки способны вызывать ряд заболеваний у человека. Они встречаются при септических процессах, инфекциях брюшной полости, менингитах, отитах, циститах и других воспалительных процессах урогенитального тракта (А. П. Калина, Г. П. Калина, 1964; Вауп е. а., 1967). При изучении 270 больных перитонитом из очагов поражения выделены энтерококки в 66,6% случаев. Из них 68,8% составили *Str. faecalis* с разновидностями, 22,8% — *Str. faecium*. Около половины выделенных штаммов обладали дерматонекротическими свойствами (42,9%), 21,8% образовывали фибринолизин, 18,7% — гиалуронидазу (Л. Ф. Перфильев, 1972).

Тем не менее сравнения некоторых показателей вирулентности (дерматонекротической пробы, гемолитической способности и др.) у 100 штаммов энтерококков, выделенных от больных, и у 200, выделенных от здоровых лиц, не показали существенных различий, за исключением гемолитической активности — 38% соответственно в первой группе, 9% — во второй (В. И. Седов, 1973). Однако в этом исследовании также выделялся от здоровых *Str. faecium*, который не обнаруживался у больных. Для последних было характерно выделение *Str. faecalis*.

С нашей точки зрения, очевидна неоднородность и этой группы облигатных для организма человека микроорганизмов и необходимость детального их изучения.

Неравнозначны по своим патогенным потенциям и представители так называемой факультативной флоры, хотя, естественно, необязательность их присутствия в организме здоровых людей, увеличение их концентрации при дисбактериозах указывают на их более патогенный профиль. Прежде всего это касается представителей различных родов семейства энтеробактерий (кроме описанного выше рода *Escherichia*).

Как известно, триб *Salmonelae* (см. выше) включает, кроме сальмонелл, бактерии рода *Arizona* и *Citrobacter* (с *Bethesda* — *Ballerup*). Анализ «энтеропатий» (изучено 3900 проб кала) дал основание Reinlein и Fiola (1969) прийти к заключению, что хотя частота выделения у исследованных больных бактерий рода *Arizona* была невелика (0,05%), последние должны быть отнесены к группе патогенных бактерий, так как они вызывали заболевания генерализованного типа с положительной гемокультурой подобно сальмонеллам. Бактериям этого

рода приписывается роль при ряде спорадических случаев и эпидемических вспышек кишечных заболеваний (Е. Л. Кузнецова, 1972). На наш взгляд, интересными представляются работы по уточнению биохимической характеристики и разработке методов серологического анализа (А. С. Зуев и др., 1972) и фаготипирования (Л. Б. Борисов и др., 1972), которые необходимы для оценки патогенного значения рода *Arizona* и их идентификации.

Род *Citrobacter*, входящий в триб *Salmonelleae*, включает вид *Esch. freundii*, в антигенном отношении близкий к эшерихиям, и *Ballerup* — к сальмонеллам, и рассматривается как условно патогенный (Reinlein e. a., 1969).

Тем не менее в последнее время бактерии рода *Citrobacter* все чаще связывают с легкими формами энтеритов и дизентериеподобных заболеваний. Так, из 7134 обследованных в Румынии больных с энтеритами у 18,8% были выделены бактерии этого рода; 5% культур составляли штаммы протей, 1,38% — энтеропатогенных *E. coli*, 1,2% — стафилококков (Reileanu, 1970). Интересно, что в отличие от бактерий *Arizona*, являющихся прототрофами, бактерии рода *Citrobacter* нуждаются в глутаминовой кислоте и пантотенате (Machtiger e. a., 1971). Представляется важным сравнение потребностей двух видов рода отдельно, а также потребностей штаммов, выделенных от больных и здоровых людей.

Бактерии рода *Citrobacter* характеризуются мозаичностью О- и Н-антигенов; некоторые штаммы обладают Vi-антигеном. Выделенные от больных штаммы были отнесены к 26 различным серотипам — 08, 04, 01, 05, 03, 012, 22 и др. (В. П. Рагинская, 1972, 1973). Реакцией агглютинации и непрямой гемагглютинации показано наличие специфических агглютининов в сыворотке крови больных в титрах от 1 : 80 до 1 : 640 (А. И. Вайтилавичус и др., 1969).

Триб *Klebsiella* включает три рода: *Klebsiella*, *Enterobacter* (*E. cloacae*, *E. hafnia* и др.) и *Serratia* (*Serratia marcescens*) (А. В. Батура, 1972; Knothe e. a., 1969). Как указывалось выше, за последние годы увеличивалось число септицемий, вызванных клебсиеллами. По данным С. И. Шеришорниш с соавторами (1972), клебсиеллы были выделены в 27,5% случаев при заболеваниях дыхательных путей, в 26,2% — желчных, в 25% — при гнойных хирургических заболеваниях, в 13,9% — при заболе-

ваниях мочевых путей, в 13% случаев — при диареях.

Собственно *Klebsiella* известны как возбудители риносклеромы и пневмоний (*Kl. rhinoscleromatis* и *pneumoniae*). Тем не менее описаны вспышки пищевых отравлений, при которых у 70% больных клебсиеллы выделены в чистой культуре. Связь с определенными серотипами возбудителя не установлена. Известно, что клебсиеллы обладают капсулами. Хотя считается, что в нормальном кишечнике в основном преобладают бактерии рода *Enterobacter*, в клинике Мейо в США за 13 лет описано 20 случаев бактериемий, вызванных штаммами *Aerobacter* (Knothe e. a., 1969).

Основное внимание привлекает *A. hafnia*, с которыми связывают энтероколиты и дизентериеподобные заболевания. Установлены антигенные связи этих бактерий с шигеллами, обрабатываются дифференциально-диагностические тесты для лучшей идентификации этих бактерий (С. Н. Кагановская, А. П. Батуро, 1973). Интересной особенностью вида *A. hafnia* является различие в биохимической активности микробов при разных температурах; при низких температурах — высокая активность, при 37° (температура тела теплокровных) — пониженная (А. В. Батуро, 1972).

Наконец, бактерии рода *Serratia* также связывают с заболеваниями верхних дыхательных путей или диареями (Knothe e. a., 1969), особенно в условиях госпиталя и отделения интенсивной терапии (Yosin e. a., 1973).

Очевидна необходимость более детального изучения этих недостаточно изученных микроорганизмов. Важно заметить обнаружение способности некоторых штаммов *Serratia* выживать и расти внутри лейкоцитов человека (Miller, Buckler, 1968).

Триб *Proteae* представлен родами — *Proteus*, *Providencia*, *Morganella*, *Rettgerella*. Род *Proteus* включает виды *Proteus mirabilis*, *vulgaris* и др.

Протей в литературе описан в качестве возбудителя колитов (в частности, мембранозных), связанных с длительной антибиотикотерапией (в 48,6% случаев диарей у детей ясельного возраста) (Т. Н. Белова, 1967; Hengick, 1966), вспышек пищевых отравлений (Takacs e. a., 1964), а также септицемий (см. выше), заболеваний мочеполовых органов, гнойных раневых инфекций и др. (Sedlak e. a., 1959). Связывают патогенные свойства протей с биохимическим типом возбудителя, однако заклю-

чения противоречивы: более патогенными одни считают *Pr. morgani* (Knothe e. a., 1969), другие — *Pr. hauseri*: 4% патологического материала из положительных высевов 70 000 проб (Sedlak e. a., 1959), третьи — *mirabilis*, четвертые, напротив, — *Pr. vulgaris* (К. И. Туржецкий, 1955). Отмечена некоторая степень связи с серотипом протей — у больных в 2 раза чаще выделяли бактерии серотипа 03; для здоровых были более характерны штаммы серотипа 027 (И. В. Аверина, 1974). У протей обнаружены гемолизины, протеолитические ферменты, гиалуронидаза, выявлена способность размножаться в культуре куриных фибробластов (Б. В. Илинская, 1971) и оказывать токсическое действие на лейкоциты (С. Н. Керашова, О. П. Веселовская, 1973).

Бактерии рода *Providencia* связывают с диареей у детей и дизентериеподобными заболеваниями, а также с урологическими заболеваниями взрослых. У больных в крови обнаруживаются к гомологичным культурам антигена в небольших титрах (Т. А. Авдеева и др., 1972). Дифференцируются бактерии рода *Providencia* по O- и H-антигенам; некоторые штаммы обладают K-антигенами. Описано более 150 серотипов, отмечены антигенные связи с *E. coli* и *Proteus*. Известен случай диспепсии у ребенка, вызванной штаммом серотипа 013:H30. Из мочи выделяются чаще штаммы серотипов O₇ и O₂₃ (Е. В. Холодкова, В. П. Рагинская, 1972).

Бактерии рода *Providencia* являются ауксотрофами, нуждаются в аминокислотах (изолейцине, валине, глутаминовой кислоте и цистине), а также в витамине ниацине (Machtiger, O'Leary, 1971). Что касается бактерий рода *Pseudomonas*, то в настоящее время накопилась большая литература о *Ps. aeruginosa* как возбудителе смертельных септицемий у больных с ожогами, страдающих лейкемией, после облучения и стероидной терапии, трансплантации тканей, у новорожденных и др. (Nomma, 1971; Armstrong e. a., 1971).

Описана вспышка инфекции среди поросят со смертельным исходом (погибло несколько тысяч животных), вызванная *Ps. aeruginosa*. Инфекция, как предполагают, распространилась оральным путем: было воспроизведено экспериментальное заражение пер ос, сопровождающееся развитием пневмонии и гибелью животных. Интересно, что иммунизация формализированной вакциной предотвратила дальнейшее распространение эпи-

зоотии (цит. по Homma, 1971). *Ps. aeruginosa* образуют слизистую капсулу, которая обладает протективными свойствами (Cha e. a., 1971). По O-термостабильным антигенам бактерии подразделены на 13 главных серотипов, которые, что важно подчеркнуть, обладают неодинаковой вирулентностью (способностью убивать обожженных мышей). Псевдомонады образуют различные экстрацеллюлярные токсические и энзиматические продукты: пигмент пиоцианин (Armstrong e. a., 1971), протеазы, лецитиназу, эластазу, гемолизин (Carney, Jones, 1968). Показано, что вирулентные штаммы образуют большие количества энзимов и продуцируют их с большей скоростью, чем авирулентные. Изучение кинетики синтеза энзимов и сравнение с фазами развития инфекционного процесса позволили заключить, что гемолизин и эластаза не имеют существенного значения для развития инициальной фазы инвазии (Carney, Jones, 1968).

Существенными для вирулентности представляются: структурная часть пиоцианина — 1-гидроксифеназин, подавляющий поглощение кислорода митохондриями печени мыши (Armstrong e. a., 1971), и экзопротеазы, которые, как показано, токсичны при изучении на гусеницах большой пчелиной огневки (Kucera e. a., 1968).

Однако патогенные свойства, начиная с 60-х годов, стали отмечать не только у *Ps. aeruginosa*, но и у считавшихся ранее непатогенными других видов псевдомонад — *Ps. fluorescens* и *Ps. putida*. С ними также связывают септициемии, заболевания мочевого тракта, абсцессы брюшной полости, раневые инфекции. Тем не менее эти виды имеют, по-видимому, меньшее значение: они плохо растут при 37°, хотя могут адаптироваться к указанной температуре, и не образуют пиоцианина (Graevenitz von e. a., 1971).

Патогенные стафилококки и стрептококки описаны в соответствующих руководствах и монографиях. Они образуют различные экстрацеллюлярные продукты энзиматической природы, способствующие проникновению микробов в ткани — гиалуронидазу, коагулазу, лецитиназу, ДНК-азу, фибринолизин, а также токсины: стафилококки — α -токсины, стрептококки — стрептолизин O и S, лейкоцидин и лейкотоксины (Г. Н. Чистович, 1961; Г. В. Выгодчиков, 1963). Существенным фактором вирулентности стрептококков является M-протеин, у некоторых штаммов стафилококков обнаружены капсулы. Про-

дукция ферментов — гиалуронидазы, коагулазы и др. отмечается приблизительно с равной частотой как среди патогенных, так и непатогенных штаммов (см. В. Г. Петровская, 1967).

Хотя стафилококки и стрептококки не нуждаются в доказательствах их патогенной роли, в этой монографии необходимо подчеркнуть рост заболеваний, вызванных как стрептококками, так и стафилококками, за последние годы. На высоком уровне сохраняется заболеваемость ангиной, скарлатиной, септициемией (генерализованные инфекции, вызываемые стрептококками), а также нефритом, ревматизмом, миокардитом (постстрептококковые заболевания). Интересно обнаружение у различных типов *Streptococcus sanguis* и *viridans* нейраминидазы и особенно выявление у штаммов *Str. viridans*, выделенных от больных с септициемией, ацилнейтраминатлиазы и отсутствие нейраминной кислоты у глюкопротеинов сыворотки больных, что указывает на активность фермента *in vivo* (Müller, 1974).

Стафилококки являются причиной сепсиса, менингита, эндокардита, воспалительных заболеваний мочевого и пищеварительного тракта и др. Значительное распространение получили стафилококковые заболевания среди детей; заболевания кожи, флегмоны и абсцессы при анализах, взятых у 3832 больных, были в 95—97% случаев стафилококковой этиологии и даже пневмонии в 47,3% были вызваны стафилококками (А. Д. Островский, 1973). Важно отметить заболевания новорожденных, вызванных белым стафилококком, который считался сапрофитом (Maszliwicz, 1972). Рост заболеваемости и возникновения «госпитальной» инфекции безусловно связан с антибиотикотерапией и широким распространением полирезистентности (Frottier e. a., 1974).

Известно, что носительство стрептококков и стафилококков распространено довольно широко (для стрептококков от 10 до 20% населения). Особенно часто патогенные стафилококки, резистентные ко многим антибиотикам, высеваются из дыхательных путей персонала лечебных учреждений, из воздуха больничных палат (О. В. Бароян и др., 1972).

Обращает на себя внимание увеличение числа пищевых отравлений, диспепсий, энтероколитов (в частности, мембранозных), связанных со стафилококками. Предполагается известная корреляция картины болезни с серо-

типом возбудителя. Выделяемые при этом штаммы продуцируют энтеротоксин. Обнаружены три разновидности энтеротоксинов — А, В и С, характеризующиеся относительной термостабильностью. Пищевые отравления обычно связывают с поступлением с пищей готового энтеротоксина. Однако в некоторых случаях симптомы заболевания наступают только при размножении возбудителя до концентрации выше 10^8 — 10^9 /г (Wrahn e. a., 1967). В этом случае следует предполагать наличие факторов, обуславливающих быстрое размножение микробов в кишечнике, с последующим накоплением образующихся токсинов.

Сравнительно быстрое заселение кишечника полирезистентными штаммами стафилококка в случае неадекватного использования антибиотиков, влекущего за собой стремительное развитие холероподобного синдрома, послужило Turnbill (1957) поводом назвать подобное состояние «стафилококковой холерой».

Не менее грозными, а в последние годы все чаще встречающимися, являются псевдомембранозные колиты, вызываемые размножением полирезистентных культур бактерий вследствие длительного лечения основного заболевания антибиотиками. Кроме стафилококков, при этих заболеваниях выделяются штаммы протеев, псевдомонад, энтерококков, кишечных палочек, устойчивых ко всем антибиотикам (Reiner e. a., 1952).

Клиническая картина псевдомембранозного энтероколита характеризуется выраженными явлениями токсикоза, парезом желудка. Заболевание протекает по типу холероподобного поноса, с тяжелыми нарушениями функции печени, поджелудочной железы, тахикардией и падением кровяного давления. Диарея и интоксикация влекут за собой гиперазотемию (особенно при лечении геррамицином и ауромицином) (Ligny, 1963). Заболевание может протекать с синдромом «острого живота» (Л. И. Скатиц и А. М. Маслова, 1968).

Как указывалось в главе II, из анаэробных спорообразующих микроорганизмов чаще всего встречаются в кишечнике клостридии. Клостридии являются, как известно, возбудителями раневых инфекций, однако в последнее время чаще их обнаруживают при пищевых отравлениях, которые обусловлены энтеротоксином, образуемым некоторыми штаммами клостридий (Hauschild e. a., 1971). Во всех соответствующих случаях из кала и

и из продуктов, вызвавших отравление (консервы, молоко, рыба и др.), выделяются *Cl. perfringens* (Braun e. a., 1967).

Наряду с часто встречающимися легкими формами клостридиальных пищевых отравлений (Braun e. a., 1967) могут быть и тяжелые формы со смертельными исходами примерно в 50% случаев. На аутопсии регистрируются явления некротического энтерита (Mc Gowen e. a., 1965). *Cl. perfringens* образует α -токсин с летальными, некротическими и гемолитическими свойствами. Как показано, α -токсин представляет фермент — лецитиназу *C.* Важно подчеркнуть, что лецитиназу образуют и представители непатогенных видов — *Bac. cereus* и *myloides* (В. Г. Петровская, 1967). Клостридии продуцируют многочисленные ферменты, способствующие распространению микробов в тканях — нейраминидазу, гиалуронидазу, коллагеназу (и другие протеиназы), ДНК-азы и пр. Отмечены случаи постоперационных клостридиальных осложнений при операциях на органах брюшной полости, а также поносы после гастрэктомии, которые, как полагают, являются следствием заселения клостридиями сохранившейся части желудка. Описан случай септицемии, вызванной *Bac. cereus* (Goulet, Pepin, 1974).

C. Veillonella parvula (грамотрицательные анаэробные кокки) связывают воспаление толстой кишки. Увеличение их концентрации в кишечнике отмечают при циррозе печени и у новорожденных детей, для которых характерно недоразвитие печени. С колитами также связывают и нейссерияподобные кокки (Braun e. a., 1967).

Сарсины некоторыми авторами также рассматриваются как факультативные представители нормальной флоры кишечника человека (см. табл. 5). Полагают, что они могут быть причиной вторичной инфекции, и связывают это с видом *Sarcina tetragena*, бактерии которого не образуют пигмента ни на агаре, ни на желатине (В. Д. Штибен, И. К. Бабич, 1955). Некоторые штаммы сарсины образуют капсулы.

Широкое применение антибиотиков привело к значительному увеличению числа находок дрожжеподобных грибов рода *Candida*. При дисбактериозе создается ряд благоприятствующих развитию кандидоза моментов: нарушение витаминного баланса, изменение обмена веществ, интоксикация и т. п. Клинические проявления кандидозов полиморфны: поражаются кожа, слизистые

оболочки, в том числе полости рта и желудочно-кишечного тракта. Наиболее распространены патогенные группы — *albicans*, *tropicalis*, *pseudotropicalis* и некоторые другие. *Candida* вызывают афтозные поражения слизистой оболочки рта — молочницу, язвенный гингивит, стоматиты, гастриты, энтероколиты (П. Н. Кашкин, 1960). Важно отметить, что при изучении различных видов рода *Candida* обнаружена преимущественная способность у *Cand. albicans* размножаться в макрофагах, что приводило к гибели последних к 24 ч (Stanley, Hurley, 1969). У *Cand. albicans* обнаружено по крайней мере две токсических субстанции (Cutler e. a., 1972). Со способностью *C. albicans* размножаться в макрофагах следует связать описанные выше случаи вызванных ими септицемий.

Как известно, в кишечнике здорового человека могут случайно встретиться вибрионы, носительство которых в определенных районах довольно распространено. Сравнительный анализ штаммов так называемых неагглютинирующихся (НАГ) вибринов, выделенных от людей с различными расстройствами деятельности желудочно-кишечного тракта (диагноз: гастроэнтерит, легкая острая дизентерия, простая и токсическая диспепсия и др.), и штаммов, выделенных из воды, позволил прийти к заключению о существовании двух типов нехолерных вибрионов, патогенных для человека и непатогенных (водных). Штаммы, выделенные от людей, принадлежали к первой группе по Хедбергу, в отличие от вибрионов, выделенных из воды, вызывали у кроликов-сосунков диарею (М. В. Инжеватова и др., 1972). Соглашаясь в принципе с правоммерностью такого заключения, мы полагаем очень важным изучение сравниваемых групп вибрионов с применением апробированного метода выявления энтеротоксина. Так, например, описаны три вспышки пищевого отравления и холероподобных заболеваний, вызванные *V. parahaemolyticus*, который является галофильным вибрионом, обитающим в морской воде, антигенно не связанным с холерным вибрионом. Во всех 3 случаях возбудитель относился к серотипу 04:K11 (Molenda e. a., 1972). Установлена у штаммов *V. parahaemolyticus* способность продуцировать энтеротоксин, термостабильный, отличающийся от холерного способностью вызывать поражение печени. Не выяснена роль гемолизина в патогенезе инфекции. Интересно, что штам-

мы того же вида, выделенные от здорового человека, а также из морской воды, патогенными свойствами не обладали (Craig, 1972).

Наконец, обнаружена способность вызывать энтериты у пехолерных вибрионов, резко отличающихся по биохимическим и антигенным свойствам как от *V. cholerae*, так и между собой. Их патогенность также связывают с продукцией энтеротоксина (Craig, 1972).

Как указывалось в главе I, есть основания полагать, что аутофлора человека представлена одними и теми же группами микроорганизмов, а обнаруживаемые различия в составе флоры разных областей носят лишь количественный характер, определяемый физико-химическими условиями среды. Следовательно, описание патогенных свойств представителей нормальной флоры кишечника человека отражает потенциальную патогенность этих видов и при их иной локализации. Это положение хорошо иллюстрируют табл. 16, устанавливающая корреляцию между видом возбудителя септицемией и входными воротами инфекции.

Обнаружены патогенные свойства и у микроорганизмов преимущественно вегетирующих вне кишечника. Так, доказана этиологическая роль *Moraxella*, анаэробных грамотрицательных бактерий, характерных для верхних дыхательных путей и мочеполового тракта при госпитальных инфекциях в хирургических клиниках (сепсис, гнойные процессы кожи, воспаления урогенитальных органов). Из патологического материала выделяются штаммы разных видов — *Moraxella lacunata*, *duplex* и др., но не удалось установить различий в свойствах выделенных культур в сравнении со штаммами, изолированными от здоровых людей. Разрабатывается метод фаготипирования этих культур (Bergogne e. a., 1970).

Как известно, для кожи, конъюнктивы, носоглотки характерны коринебактерии, дифтероиды — нетоксигенные коринебактерии (см. главу I).

Наблюдаются вспышки носительства нетоксигенных штаммов коринебактерий, известен случай внутрилабораторного заражения нетоксигенным штаммом *Cor. diphtheriae* с явлениями псевдомембранозной ангины (М. Д. Крылова, 1972). Описан случай абсцесса мозга с летальным исходом, при котором в спинномозговой жидкости и в крови больного обнаружены *Cor. haemolyticum*

в комбинации с фузобактериями (Washington *et al.*, 1971). Очевидно, что у нетоксигенных коринебактерий существуют свойства, определяющие их потенциальную патогенность. У нетоксигенных коринебактерий и, в частности, у «сапрофита» кожи *Cog. asnes* обнаружена нейраминидаза (Д. В. Вертиев, 1972; Müller, 1971).

Большим успехом следует считать разработку методов фаготипирования, а также маркирования по колицинтесту нетоксигенных коринебактерий типа *gravis* и *mitis* (М. Д. Крылова, 1972).

В настоящее время Prevot с соавторами (1967) рассматривают коринебактерии так же, как постоянных обитателей толстой кишки, и указывают на обнаружение 11 видов коринебактерий, патогенных для человека и животных, возбудителей «коринебактериозов».

Наконец, нельзя обойти молчанием проблему смешанных инфекций, так называемых микст-инфекций, вызванных как комбинацией патогенных и «условно патогенных», так и нескольких «условно патогенных» микроорганизмов.

Описаны вызванные несколькими представителями аутофлоры человека септицемии (см. табл. 16), хронические пневмонии (комбинации кокковой флоры и *E. coli*; Н. А. Зарубина и др., 1972), хронические колиты (комбинация *Citrobacter*, *Proteus* с простейшими — лямблиями — *Trichomonas intestinalis*, *Entamoeba histolytica*; Vanécek, Kaigl, 1971), воспалительные процессы желчных путей с длительным носительством *S. typhi* при комбинации с описторхусом (В. В. Мефодьева и др., 1972), амёбная дизентерия при комбинации с *Kl. pneumoniae*, *Proteus* (Ricosse *et al.*, 1968) и т. д. Эта проблема очень сложна и должна быть предметом специального анализа.

Выше проанализирован пример синергидного действия бактероидов и фузобактерий при тромбофлебитах и легочных эмболиях.

Этот же раздел мы хотели бы закончить обсуждением материалов, касающихся факторов, определяющих потенциальную патогенность представителей индигенной флоры человека.

Известно, что вирулентность патогенных бактерий определяется тремя категориями явлений: 1) особенностями структуры клеточной поверхности (наличие капсул, капсульных антигенов, О-антигена и пр.); 2) продукцией

биологически активных веществ, выделяемых в среду (токсинов и ферментов) и 3) некоторыми особенностями метаболизма клетки, позволяющими ей выживать в условиях меняющейся среды макроорганизма (В. Г. Петровская, 1967).

По существу, как явствует из данных главы I и настоящей главы, механизм приживания представителей индигенной флоры может иметь в основе те же явления.

Как известно, поверхностные структуры патогенных бактерий расцениваются как факторы, подавляющие защитные функции макроорганизма. Следует напомнить, что капсулы описаны у штаммов лактобактерий, клебселл, *Ps. aeruginosa*, стафилококков, сарцин; капсульные K-, Vi-антигены — у *E. coli*, *Citrobacter*. Для различных видов, линий или индивидуальных животных характерны кишечные палочки с определенной структурой O-антигена (определенного серотипа).

Все грамотрицательные представители индигенной флоры должны обладать эндотоксином; возможно, что часть штаммов путем генетического обмена (см. ниже) может приобрести способность продуцировать энтеротоксины или гемолизин. Многие представители индигенной флоры продуцируют ферменты, расщепляющие высокомолекулярные соединения, входящие в состав тканей макроорганизмов и таким образом способствующие распространению микробов в тканях (гиалуронидаза, нейраминидаза, протеназы, гидролазы нуклеиновых кислот, фибринолизин и др.). Наконец, в главе I представлены данные о соответствии характеристики вегетирующих микробов в организме здоровых физико-химическим условиям среды их размножения (флора дозубного и зубного периода полости рта и др.).

Таким образом, очевидно, что в отношении индигенной флоры человека необходимо подходить к изучению механизмов и факторов их приживания с тех же позиций, и теми же методами, что и к изучению патогенных.

В задачи настоящей монографии не входят анализ механизма действия факторов патогенности. Общую информацию читатель найдет в монографии В. Г. Петровской (1967) и в обзорах Ю. В. Езепчука (1973), Craig (1972) и др. Тем не менее здесь мы считаем интересным проанализировать некоторые наблюдения последних лет, имеющие отношение к индигенной флоре человека и животных.

С экологической точки зрения патогенные бактерии делятся на внеклеточные и внутриклеточные (В. Г. Петровская, 1967, 1974). К бактериям первого типа относятся холерный вибрион, стрептококки, гонококки, которые не способны проникать в эпителиальные клетки. Тем не менее большое значение в настоящее время придается (даже для возбудителей этой категории) способности прикрепляться к соответствующего типа эпителию. Предполагают, что способность определяется поверхностными структурами. Так, способность прикрепляться к эпителию мочеполовых органов у гонококков связывают с двумя различными факторами — ресничками и неидентифицированным еще фактором, определяющим непосредственный контакт гонококков с клеткой (Swanson, 1963). Обнаружены pili и у 3 непатогенных видов нейссерий (Wistreich e. a., 1971). Найдена корреляция между способностью определенных видов *Neisseria* и *Veillonella* прикрепляться к поверхности слизистой оболочки полости рта и частотой их индигенного пребывания в организме (Liljemark, Gibbons, 1971).

Выше мы указывали на значение фимбрий для прикрепления к эпителиальной поверхности так называемых нефритогенных штаммов *E. coli*. Показано наличие многочисленных фимбрий и их роль в адгезивных свойствах *Colynebacterium renale* (Honda e. a., 1974).

В отношении стрептококков группы А установлено, что капсула из гиалуроновой кислоты не принимает участия в фазе прикрепления к эпителию в отличие от М-протеина. С помощью электронномикроскопического исследования показано наличие покрытий в виде опушки (fuzzy coat) у вирулентных стрептококков, содержащих М-протеин. Обработка трипсином или иммунной сывороткой уменьшает адгезивные свойства стрептококков (Ellen, Gibbons, 1972).

Мы хотим напомнить о высокой специфичности прикрепления представителей индигенной флоры организма к определенному виду эпителия. Так, лактобактерии селективно заселяют кератонизированный эпителий несекретирующей части желудка у здоровых мышей, крыс и свиней. У мышей и крыс определенных линий эпителий тонкой кишки заселен кокками, а толстой — анаэробными микроорганизмами. Полагают, что прикреплению лактобактерий к эпителию желудка способствует специфический мукополисахарид капсул (Savage, 1972). Как

это показано на волонтерах, *Str. mitis* прикрепляется к слизистой оболочке щек и зубов, а *Str. salivarius* — к спинке языка. При электронномикроскопическом изучении *Str. mitis* показано наличие покрытий в виде «опушки» подобно описанной для патогенных стрептококков. Обработка трипсином удаляет это покрытие и делает бактерии не способными к прикреплению (Liljemark, Gibbons, 1972).

В отличие от описанных выше стрептококков *Str. mutans*, с которым связывают развитие кариеса, специфически прикрепляется к гладкой зубной поверхности. Показано, что эта способность обусловлена продукцией энзима, декстрансахаразы. Последний обуславливает превращение сахарозы в нерастворимый декстран, который и сообщает бактериям способность прикрепляться к гладкой поверхности *in vitro* и *in vivo*. При этом электронно-микроскопически обнаруживается также фибриллярная структура (Nalbandjan e. a., 1974). Эти вопросы детально разобраны в редакционной статье «Lancet» (Bacterial stickness, 1972, № 5, p. 243).

Из изложенного очевидно, что представители так называемой нормальной микрофлоры не только факультативной, но и облигатной должны обладать признаками, определяющими их способность к приживлению в организме. Мы эти признаки назвали «мальми», имея в виду их неспособность обусловить развитие патологического процесса в условиях нормального экологического баланса (В. Г. Петровская, 1974). Но рассмотрим проблему возможного увеличения потенциальной патогенности представителей индигенной флоры благодаря приобретению в результате генетического обмена дополнительных факторов.

В этом плане очень интересны эксперименты Smith и Linggood (1971) по оценке трех факторов, которыми часто обладают кишечные палочки, энтеропатогенные для свиней, детерминированных экстрахромосомными элементами: антигена К 88 (фимбриоподобный белок в отличие от других К-антигенов *O. coli*, представляющих кислые полисахариды), энтеротоксина (Ent) и α -гемолизина (Hly).

На модели энтерального заражения новорожденных поросят оценивалось значение для вирулентности как элиминации указанных детерминантов из патогенных штаммов, так и передачи этих факторов отдельно и в

комбинации. Прежде всего важно подчеркнуть показанную возможность превращения непатогенных штаммов в патогенные. Очень важное значение для воспроизведения кишечной инфекции имеет, как показано, антиген К 88: при наличии антигена даже в отсутствие энтеротоксина, отмечено значительное размножение бактерий в тонком кишечнике, сопровождающееся диареей. Передача только Ept-плазмиды была менее эффективной. Наибольшая патогенность сообщалась при одновременной передаче К 88 и Ept.

При парентеральном же заражении штаммы, продуцирующие антиген К 88, были менее вирулентны, что указывает на специфическое значение этого антигена при кишечных формах инфекции.

Напротив, передача Нгу плазмиды непатогенным штаммам сообщала им большую патогенность при парентеральном введении.

Из данных, приведенных выше, понятно значение антигена К 88 для воспроизведения именно кишечной инфекции: он представляет фимбриноподобный белок, сообщающий бактериям адгезивные свойства и способность размножаться в тонкой кишке. Отсюда следует, что генетический обмен, происходящий в естественных условиях, может увеличивать патогенность представителей нормальной микрофлоры.

Резюмируя настоящий раздел, следует подчеркнуть основное положение о том, что за исключением бифидобактерий практически все представители нормальной микрофлоры организма человека обладают способностью вызывать заболевания.

Очевидна необходимость тщательного изучения этих групп микроорганизмов прежде всего для выделения (как это сделано в отношении, например, *E. coli*) внутри родов и групп индигенных микробов более «патогенных» био- или серотипов. Кроме того, представляется важным выявление факторов, обуславливающих способность колонизировать эпителий и размножаться на слизистых оболочках указанных микроорганизмов, что будет полезно для понимания механизмов «приживания» не только представителей «нормальной», но и патогенной флоры.

Показанная возможность передачи тех или иных факторов патогенности от патогенных бактерий — представителям нормальных обитателей организма, указывает

на необходимость развернутой характеристики различных представителей флоры, особенно в случаях дисбактериоза.

Более подробно эти вопросы будут обсуждены нами в заключении.

5. ДИСБАКТЕРИОЗ И ПРИНЦИПЫ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ

В предыдущих разделах было показано, что изменения в микроценозе желудочно-кишечного тракта при различных неблагоприятных воздействиях на макроорганизм и при заболеваниях кишечника не носят случайный характер, а являются закономерным проявлением патологического процесса, изменений иммунологического статуса организма хозяина.

К настоящему времени для обозначения подобных состояний достаточно широко используют термины «дисбактериоз», «дисбактерия», «дисбиоз», «дисбиоз», «явления биотического расторможения», «дисбактериальные реакции» и т. д. В столь многочисленные термины вкладывают весьма разноплановые характеристики, так как до сих пор не уточнено, какие критерии лежат в основе определений.

Ранее нами было показано, что в кишечной микрофлоре могут возникать различные по глубине и тяжести изменения. В одних случаях они бывают кратковременными (при смене режима питания, экстремальных условиях, непродолжительных воздействиях рентгеновских лучей и антибиотиков и др.) и не отражаются на состоянии здоровья человека, исчезают вскоре после устранения «раздражителя». В других — изменения в микрофлоре являются стойкими, сопровождаются серией клинических симптомов, являясь дополнительным признаком болезни и требуют специальных мер воздействия. Следовательно, и их обозначение и отношение к ним должны быть различными.

В связи со сказанным нам представляется более правильным в первом случае говорить о «дисбактериальных реакциях» (О. П. Марко, Т. К. Корнева, 1973; Herrmann, Hoffmann, 1959) и только во втором — о «дисбактериозе». В благоприятных для макроорганизма условиях дисбактериальные реакции исчезают самостоятельно в течение короткого времени после прекращения воздействия (через 3—5 дней). При продолжении влияния перечислен-

ных факторов, при снижении реактивности макроорганизма, а также вследствие поражения эпителия слизистой оболочки кишки эти изменения становятся стойкими. В таких случаях дисбактериальные реакции могут переходить в дисбактериоз. «Дисбактериозу» разные авторы в разное время давали различные характеристики.

Определением «дисбактерия» (Disbacterie), впервые введенным Nissle, обозначалось уменьшение или полное исчезновение из состава кишечной микрофлоры «типичных», «полноценных» кишечных палочек и преобладание так называемых «малоактивных» (лактозоотрицательных) энтеробактерий. Под «типичными» понимались лактозоположительные эшерихии, обладающие антагонистическими свойствами в отношении патогенных бактериальных видов.

В дальнейшем параллельно с этими признаками стали учитывать наличие в кишечной флоре микроорганизмов, обладающих гноеродными и протеолитическими свойствами (Л. Г. Перетц, 1955).

После признания большинством микробиологов доминантного положения в составе нормальной кишечной микрофлоры бифидобактерий стали считать неблагоприятным признаком их элиминирование (В. Г. Геймберг и др., 1965; О. П. Марко, 1967; Haenel, 1957; Heggmann, 1957, и др.) и параллельно с этим нарастание количества аэробных видов, которые нередко занимают доминантное положение. Возникновение подобных сдвигов ведет к снижению защитной роли флоры, к извращению ее физиологических функций. Еще один из признаков дисбактериоза усматривают в увеличении количества бактероидов (Heggmann, 1957). Наличие у многих видов бактероидов протеолитических свойств и установление факта их этиологической роли при ряде гнойно-воспалительных процессов склоняет к точке зрения Heggmann.

Ранее существовало мнение о том, что одним из основных проявлений дисбактериоза является уменьшение содержания кишечных палочек (Legler, 1965). Использование методики, позволяющей проводить строгий количественный учет микроорганизмов в 1 г материала, привело многих исследователей к признанию того, что характерной чертой дисбактериоза, сопровождающего хронические неспецифические воспалительные заболевания кишечника, является, напротив, нарастание количества кишечных палочек (О. П. Марко, 1967, 1970; Ger-

bach e. a., 1967). С этим фактом связывают те случаи интоксикации, когда в микрофлоре больных нет выраженного превалирования других условно патогенных бактериальных видов (М. Х. Левитан, 1970; О. П. Марко, 1970; Gorbach e. a., 1968). Полагают, что с увеличением количества кишечных палочек (нередко до миллиардов) нарастает количество продуцируемых ими различных протеолитических энзимов и других продуктов микробного метаболизма, которые, всасываясь в кровь, способствуют развитию симптомов интоксикации. Таким образом, при дисбактериозе патологические сдвиги в кишечной флоре могут охватывать все основные бактериальные группы. В первую очередь они касаются облигатных для толстой кишки представителей, ответственных за «благополучие» в микробном ценозе, а затем и факультативных для кишечника видов. Эти соотношения изменяются либо в результате нарушения баланса аутофлоры, либо вследствие какого-либо препятствия для физиологического ее функционирования (Haenel, Müller-Bentlow, 1963).

В связи с тем что при описании изменений в составе кишечной микрофлоры микробиологи касаются, как правило, только бактериальных и кокковых форм микроорганизмов, представляется более верным использовать термины «дисбактериоз», «дисмикробиоз» в отличие от «дисбиоза», «дисбиоценоза». Два вторых определения должны, как нам представляется, характеризовать состояние всех биологических групп, обитающих в кишечнике человека: вирусов, грибов, простейших и гельминтов. На наш взгляд, нет достаточных оснований выделять «одновидовой», «двухвидовой» дисбактериозы, либо «стафилококковый», «протейный» и т. п. Фиксирование внимания клиницистов только на факте обнаружения в кишечном содержимом одного, двух видов условно патогенных микроорганизмов без учета их количественного содержания и изменений в группах микробов, облигатных для толстой кишки, может привести к ошибочному представлению о характере и степени изменений в кишечной микрофлоре и в связи с этим к определению недостаточно направленного терапевтического воздействия.

Следовательно, понятие дисбактериоза с позиций микробиолога, должно отражать изменения в группах облигатных и факультативных для толстой кишки микроорганизмов, которые проявляются как в сдвигах в

видовом спектре, так и в количественных соотношениях различных групп микробов, а также в качественных характеристиках выделяемых микроорганизмов. При дисбактериозе выявляемые изменения стабильны и, как правило, коррелируют с основными клиническими проявлениями болезни. В случаях рецидивирования дисбактериоза нередко сохраняются его основные признаки, характерные для данного больного.

При развитии истинного дисбактериоза важную, а быть может и главенствующую, роль играет состояние общей иммунологической реактивности организма, барьерных механизмов. Так, исследования, проведенные нами на 85 больных язвенным колитом, выявили, что число активных фагоцитов крови составляет 50% (при 60% в норме, по А. Д. Адо и др., 1966). У 37 человек пределы колебаний находились между 24% и 50%. Число фагоцитированных клеток тест-штамма стафилококка составляло в среднем 4,4 (при норме 6,0), причем у 66 больных оно колебалось между 2,2 и 4,4 (О. П. Марко, 1971). О снижении бактерицидной активности крови больных хроническими заболеваниями кишечника и, в частности, о снижении лизоцима в крови говорят наши (О. П. Марко) исследования (М. А. Туманян и др., 1966), а также наблюдение Т. И. Кудиновой и Н. И. Екисениной (1970).

Таким образом, дисбактериоз представляет серьезный патологический процесс, являясь дополнительным, а подчас и ведущим звеном в патогенезе неспецифических воспалительных заболеваний кишечника, как и ряда других острых и хронических процессов в организме больного, осложнений после хирургических вмешательств, связанных с антибиотикотерапией, и др.

Для более точного представления о глубине наступивших сдвигов в кишечной микрофлоре, определения хода дальнейшего обследования больного и для выбора обоснованной терапии целесообразно, на наш взгляд, выделять следующие четыре степени дисбактериоза (О. П. Марко, Т. К. Корнева, 1973):

I степень D_1 — отклонения от нормы в микрофлоре (количественные, видовые, качественные) констатируются либо в облигатной группе микроорганизмов, либо коснулись только факультативной ее части. Эти изменения достаточно стойкие.

II степень D_2 — изменения наступили в обеих группах микроорганизмов. Держатся длительно.

- III степень D_3 — сдвиги в микрофлоре фекалий сопровождаются бактериальным заселением вышележащих отделов желудочно-кишечного тракта. Снижается иммунологическая реактивность макроорганизма и возникают ответные его реакции на микрофлору.
- IV степень D_4 — имеются осложнения, обусловленные дисбактериозом. Микроорганизмы выявляются в других органах и субстратах (кровь, моча и т. д.). Появляются дополнительные локализации инфекционного процесса.

В тех случаях, когда дисбактериоз не обнаруживается, т. е. состав микрофлоры не отличается от нормального, условно применяется обозначение D_0 . Заключение о состоянии кишечной микрофлоры, полученное на основании 2—3-кратного бактериологического исследования фекалий, должно ориентировать бактериолога и клинициста в направлении дальнейшего обследования больного. Например, при обнаружении степени D_2 целесообразно дополнительное бактериологическое исследование желудочного сока, слюны, крови и др. Представит интерес в таком случае изучение иммунологических показателей. Бактериологическое заключение о состоянии микрофлоры, естественно, не является догмой, а усматривает динамическую зависимость лабораторных данных и клинического статуса, являясь дополнительным объектом тестов для характеристики патологического процесса, выбора направленного лечения и прогнозирования заболевания у данного больного.

В настоящее время еще нельзя с уверенностью ответить на вопрос, служит ли дисбактериоз причиной или является следствием неспецифических воспалительных заболеваний кишечника и других патологических процессов в организме. По представлению Baumgärtel и Höfting (цит. по Zawodsky, 1966), дисбактериоз всегда носит вторичный характер. Однако наблюдения Zawodsky (1966) позволяют говорить о том, что гастроэнтериты в ряде случаев являются следствием заселения тонкой кишки микробами. Еще большее значение «дисбактерии» придает Nissle (1956), высказывая мнение об этом состоянии как о самостоятельном заболевании, воздействующем почти на все органы и системы человека. Нам представляется наиболее приемлемой точка зрения Л. Г. Перетца (1955), согласно которой, с одной стороны, измененная кишечная микрофлора может явиться predisposing моментом к возникновению ряда заболе-

ваний человека, а с другой — является лишь следствием какой-либо болезни, оказывает влияние на течение и исход этой болезни. Чаще всего подобные явления настолько близко взаимосвязаны, что бывает трудно решить вопрос об их первичности и вторичности.

Так или иначе распространение микробов в проксимальных отделах желудочно-кишечного тракта является одним из факторов, способствующих поддержанию воспалительного процесса слизистой оболочки, нарушению моторной и секреторной функции кишечника, которые отрицательно влияют на процессы пищеварения и обуславливают клинические проявления болезни. В свою очередь изменение нормальных функций тонкой кишки могут способствовать размножению микроорганизмов в этих отделах. Однако оба процесса взаимосвязаны и взаимообусловлены. Так, в результате снижения пептического переваривания углеводов у больных воспалительными заболеваниями кишечника с суб- и анацидными состояниями (см. главу II, раздел I) в тонкую кишку поступает прекрасный питательный субстрат. Конечным продуктом бактериального расщепления углеводов являются органические кислоты, молочная, уксусная и др. и газ, которые раздражают слизистую оболочку кишки, задерживают всасывание воды. Клиническими проявлениями подобных процессов являются метеоризм, усиление перистальтики, диарея (Х. Я. Новек, Л. Х. Херинт, 1968; Zawodsky, 1966). В случае недостаточной адсорбции лактозы у больных после приема молока наступают, кроме того, чувство тяжести, боли в животе и метеоризм (Ю. В. Ливневский, 1970; М. Х. Левитан, 1970). Существует также корреляция между дисбактериозом и характером морфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки (Н. Т. Ларченко, В. А. Одинокова, О. П. Марко, 1971; А. С. Бронштейн, О. П. Марко, М. П. Синельникова, 1974). У больных с тяжелым течением хронического энтероколита, осложненного кишечным дисбактериозом, наряду с атрофией слизистой оболочки отмечены явления воспалительной реакции; усиление клеточной инфильтрации, расширение кровеносных сосудов, отек.

При дисбактериозе страдает не только полостное пищеварение, но и пристеночное. В последние годы убедительными исследованиями А. М. Уголева (1967), Ц. Г. Мазевича с соавторами (1967) продемонстрирована основная функция тонкой кишки — осуществление присте-

ночного (мембранного) пищеварения. В нормальных условиях потеря питательных веществ макроорганизмом предупреждается тем, что заключительная стадия гидролиза протекает в порах щеточной каймы, недоступных для микробов. Это обстоятельство, по мнению А. М. Уголева (1967), является важным фактором для физиологического ограничения размножения микробов. При воспалительном процессе слизистой оболочки, вызванном или поддерживаемом присутствующими здесь микроорганизмами, естественно, снижается интенсивность регенерации эпителия. Этот факт ведет к прогрессирующей атрофии слизистой, в результате чего снижается адсорбционная способность эпителиальных клеток (Ц. Г. Масевич, 1968). В итоге нарушается пристеночное пищеварение, что в свою очередь влечет накопление в просвете кишки не полностью гидролизованных продуктов, повышение осмотического давления (особенно при накоплении дисахаридов). Возникает энтеральный синдром — понос, урчание в кишечнике, вздутие живота и др. (Ц. Г. Масевич, 1968).

Параллельно с этим наступает дисфункция толстой кишки. Кроме местного и общего воздействия продуктов бактериального метаболизма и токсинов, утрачивается способность микроорганизмов инактивировать пищеварительные ферменты, поступающие сюда из проксимальных отделов (С. В. Лебедев, 1956). Так, при дисбактериозе с фекалиями они выделяются в больших количествах — до 150—400 ед/г энтерокиназы (В. И. Алиева, С. Я. Михлин, 1965; М. И. Брусиловский, А. В. Консисторум, О. П. Марко, 1969). Немаловажным следствием дисбактериоза у больных хроническим энтероколитом, энтеритом и язвенным колитом является снижение интенсивности эндогенного бактериального синтеза основных витаминов, а также их кишечного усвоения, в частности витамина В₁₂ (А. М. Харатьян и др., 1969). Нами (О. П. Марко) совместно с С. М. Болотиным и М. Х. Левитаном (1969) была выявлена четкая корреляция между бактериологическими показателями и степенью дефицита фолиевой кислоты у 100 больных язвенным колитом. Чем чаще и в более сложных ассоциациях встречались в составе микрофлоры толстой кишки условно патогенные микроорганизмы, тем выраженнее был дефицит витаминов.

Недостаток таких витаминов влечет за собой нарушение обмена веществ, образования белков, жиров, угле-

водов, электролитного обмена (Robert, 1964). Известно, что фолиевая кислота, в частности, тесно взаимодействуя с ферментами и гормонами, способствует регулированию различных важных физиологических функций, нервной, пищеварительной, сердечно-сосудистой, кроветворной и других систем (С. М. Болотин, 1969).

Описано также значительное ослабление моторной деятельности дистальных отделов толстой кишки вследствие развившегося дисбактериоза (С. А. Инце, 1972). И, наконец, дисбактериоз должен рассматриваться в плане развития сенсibilизации и аллергизации больного организма (Я. А. Макаревич, 1966), что в свою очередь может стать причиной затяжного течения воспалительных заболеваний пищеварительного тракта (М. Х. Левитан, 1970).

Развитие аллергических реакций связывают, с одной стороны, с усиленным размножением в кишечнике гистаминогенной микрофлоры, которая путем декарбоксилирования пищевого гистидина увеличивает количество гистамина в организме, с другой стороны — имеет значение понижение продукции гистаминазы поврежденной слизистой оболочкой кишки (Ф. К. Меньшиков и др. 1972). И, наконец, аллергенами могут являться продукты метаболизма микроорганизмов, токсины и др.

Таким образом, очевидно, что дисбактериоз представляет собой патологический процесс, в котором сдвиги в микробиологическом статусе и состоянии физиологических функций макроорганизма взаимосвязаны и взаимозависимы и могут быть определены как «нарушение симбионтного равновесия человеческого организма» (А. Ф. Билибин, 1970).

Дисбактериоз, являющийся либо следствием патологического процесса, либо способствует его развитию, в дальнейшем становится одним из серьезных признаков данного заболевания и обуславливает тяжесть и длительность его течения. Диагностирование дисбактериоза позволяет не только лучше распознать заболевание, но помогает выбрать направленную терапию и в некоторой степени прогнозировать наступление выздоровления или обострения болезни.

Исходя из описанных патофизиологических проявлений очевидно, что антибактериальные препараты в большей части случаев могут усугубить дисбактериоз. Более обоснованными представляются меры, направленные

на: 1) стимулирование реактивности макроорганизма, регулирование процессов пищеварения (лечебное питание, введение витаминов и электролитов, ферментных и седативных средств, препаратов полисахаридной природы, например прбидиозана и пр.); 2) восстановление микробного ценоза в содержимом кишечника. Лечение дисбактериоза должно быть комплексным, с учетом всех механизмов, участвующих в течении данного патологического процесса.

С целью воздействия непосредственно на микроорганизмы кишечной флоры применяются химиопрепараты и биологические средства. Среди первых более известными являются препараты типа салазосульфацилпиридина (сульфасализин, салозоприн и т. д.), энтеросептол, мексаформ и др. Благоприятное действие сульфасалазина проявляется главным образом в снижении количественного содержания энтеробактерий в толстой кишке (О. П. Марко и др., 1972; Gorbach e. a., 1967). Это явление лежит, по-видимому, в основе дезинтоксикационного действия препарата (О. П. Марко и др., 1970). Кроме того, слабое воздействие подобных препаратов на другие проявления кишечного дисбактериоза (О. П. Марко и др., 1969) является, по нашему мнению, причиной частых и ранних рецидивов язвенного колита у больных, леченных сульфасалазином (М. Х. Левитан и др., 1970).

Еще менее выраженное положительное влияние на дисбактериоз оказывают энтеросептол и мексаформ. Хотя клинический эффект при применении энтеросептола (уменьшение болей в животе, сокращение числа дефекаций и пр.) наступает достаточно быстро (И. Н. Щетинина и др., 1972), однако он не бывает стойким (Ж. М. Юхвилова, М. Х. Левитан, 1969). Бактериологические исследования Т. К. Корневой (1973) показали, что применение энтеросептола более 5 дней и особенно повторные и бессистемные приемы его даже усугубляют имеющиеся дисбактериальные сдвиги. Мексаформ, в отличие от названных препаратов, не оказывает сколькихнибудь выраженного влияния на микробное население толстой кишки (М. Х. Левитан и др., 1968), способствует уменьшению общего количества микробов в химусе тонкой кишки при энтероколите (Ф. П. Меньшиков и др., 1970).

Более близким к понятию «эубиотики» (препараты, способствующие реплантации микробного ценоза, вос-

становлению «эубиоза») являются биологические средства — препараты из живых микробов, облигатных для кишечной микрофлоры здорового человека и обладающих выраженным антагонистическим действием против многих патогенных и условно патогенных видов. Такие препараты являются для человека физиологичными, не оказывают побочных действий, не вызывают осложнений и не имеют противопоказаний для применения. Наиболее распространенным у нас в стране является препарат колибактерин, созданный профессором Л. Г. Перетцем в 1933 г. из штамма М-17 кишечных палочек, выделенного из фекалий здорового человека. Производство колибактерина ежегодно возрастает от 562 000 доз в 1961 г. до 18 млрд. доз в 1969 г. (Е. И. Дьякова, 1969). К настоящему времени препарат апробирован с хорошим клиническим и бактериологическим эффектом на сотнях тысяч больных всех возрастов. Л. Г. Перетц (1955) применил его при лечении 20 000 больных дизентерией, Е. И. Дьякова с соавторами (1967) — 3566 детей, В. К. Лавренев (1967) — 3000 больных с «различными патологическими состояниями кишечника». Применение колибактерина способствует снижению заболеваемости дизентерией среди детей, восстановлению состава кишечной микрофлоры, улучшению общего самочувствия больных с различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Колибактерин с успехом применяется после длительных курсов антибиотикотерапии (Т. Ф. Рябинская и др., 1967; Ю. К. Зацепин и др., 1972). При лечении неспецифического язвенного колита у 84,8% больных (из 160 леченных) достигнут хороший и длительный клинический эффект (М. Х. Левитан, 1970; О. П. Марко, 1972, и др.). При назначении колибактерина следует учитывать тяжесть заболевания, степень и характер дисбактериоза, а также содержание живых микробов в одной дозе препарата. Исследования Е. И. Дьяковой, Ю. К. Зацепина с соавторами (1967) показали, что при назначении 10 млрд. кишечных палочек проживаемость *E. coli* М-17 в кишечнике детей (обследовано 616 человек) составляет 17,8%, при применении 30 млрд.—37,8%, при 50 млрд.—64,3% и при 80 млрд. количество *E. coli* М-17 в отношении других эшерихий, выделяемых из кишечника детей, соответствует 69,7%,

Для больных колитами, в том числе язвенными, рекомендуется следующая оптимальная схема. Суточная доза

кишечных палочек типа М-17 составляет 70—150 млрд в зависимости от тяжести болезни (О. П. Марко, 1967; Ж. М. Юхвидова и др., 1969). Содержимое флакона или ампулы растворяют в физиологическом растворе поваренной соли (при температуре $+2+4^{\circ}\text{C}$) и назначают в 5—6 приемов за час до еды. Продолжительность курса не менее 4—6 нед. Колитерапию следует проводить на фоне общеукрепляющего лечения. При неспецифическом язвенном колите назначение даже 150—200 млрд бактерий в день нередко оказывается малоэффективным и требуется увеличение дозы до 250—500 млрд.

В последние годы освоено производство таблетированного колибактерина (Н. А. Ляляева, 1974), весьма удобного для употребления в стационарных и амбулаторных условиях (О. П. Марко и др., 1975).

Применения больших количеств микробных тел в суточной дозе можно будет избежать при заключении препарата в кислотоустойчивые капсулы, которые позволят «лечебным» штаммам миновать действие желудочного сока, а следовательно, в относительно исходном количестве достигать толстой кишки, где происходит их приживание. Однако эта проблема ждет еще своего решения.

Как известно, с целью предупреждения «старения организма» И. И. Мечников предложил использовать молочнокислые продукты. Первый препарат лактобактерин, названный позже «мечниковская простокваша», был приготовлен из *Lactobacillus vulgaricus*. Другой препарат из лактобактерий — «ацидофильная простокваша» с большим успехом применялся в начале Великой Отечественной войны, когда еще не были столь доступны антибиотики (В. И. Верещагина, 1946). В 1 мл препарата содержалось в среднем 2,5 млрд микробных клеток. Его использовали местно (на гнойные раны, при лечении экзем) и перорально (при гемоколитах, дизентерии и др.).

В настоящее время создан лиофилизированный лактобактерин (Н. Б. Тарасова, 1969). При недостаточном клиническом и бактериологическом эффекте рекомендуется одновременно с лактобактерином назначать какой-либо из углеводов: глюкозу, лактозу, мальтозу, сахарозу. Мы чаще использовали по 20—50 г лактозы, особенно при упорных запорах (М. Х. Левитан, О. П. Марко и др., 1966). В Германии выпускаются таблетки

AL-ацидофилус-лактоза (Baumgärtel, 1964). В связи с характером действия лактобактерий в кишечнике препараты из молочнокислых микроорганизмов наиболее целесообразно применять при хронических процессах в желудочно-кишечном тракте — гастроэнтеритах с бродильным симптомом, при гнилостных диспепсиях, дивертикулезах и колитах с преобладанием запоров, при послеоперационных кишечных осложнениях. Менее оправдано назначение монопрепаратов из лактобактерий при острых и язвенных процессах.

Перспективным представляется препарат из бифидобактерий — микроорганизмов, признанных в настоящее время одним из основных представителей облигатной флоры кишечника. В нашей стране выпущен новый препарат «бифидумбактерин», изготовленный сотрудниками Московского НИИЭМ из лиофилизированных бифидобактерий штамма I. В одной дозе содержится не менее 10^7 живых клеток (Г. И. Гончарова, 1969). В литературе имеются сообщения о препарате из лиофилизированных бифидобактерий *Lyo-Bifidus*, созданном в 1959 г. в лаборатории Etienne (Франция). Реимплантации бифидофлоры возможно добиться не только заселением просвета кишки живыми микробами, но и путем назначения специальных «бифидогенных» средств: дисахарида лактулозы (β -галактозида фруктозы) (Hoffmann e. a., 1964), N-ацетил-L-глюкозамина (Gyögy e. a., 1954), «бифидус-фактора II» (Raynaud, Levesque, 1959).

В свете современных представлений о значимости для макроорганизма всей его флоры в целом более перспективным являются препараты ассоциированные, куда входит ряд основных представителей кишечной флоры: бификол (В. В. Поспелова, Н. Г. Рахимова, 1971), колилактобактерин (Е. А. Якимычева, 1972), омнифлора (бифидолактоколибактерин) и др. Весьма удовлетворительные бактериологические и клинические результаты мы получали при комбинации этих препаратов со специфическими бактериофагами, в частности со стафилококковым и протейным. Представляется перспективным использовать комбинацию бактериальных средств с синтетическими препаратами, предназначенными для лечения колитов. Например, комплексное применение препаратов типа салазосульфаниридина с колибактерином способствует улучшению непосредственных результатов лечения язвенного колита и удлинению сроков ремиссии. Хорошие

клинические результаты при комбинированном лечении наблюдались у 90,2% больных язвенным колитом, из которых повторно обратились в клинику по поводу рецидивов лишь 24%, т. е. в 2 раза меньше, чем при лечении одним сульфасалазином или салазопиридазином (О. П. Марко и др., 1972). Весьма полезной может оказаться комбинация и других бактериальных препаратов (из лактобифидобактерий) с препаратами типа салазосульфамиридина, мексаформом, мексазой, с ферментными средствами и т. п.

Однако для получения эффективных лечебных средств следует учитывать чувствительность тест-микробов ко многим химическим веществам, составляющим основу данного препарата. Было установлено (О. П. Марко, Т. К. Корнева и др., 1969), что кишечные палочки типа М-17 не гибнут *in vitro* и приживаются *in vivo* при суточной дозе сульфасалазина не более 2 г. В то же время для лечения больных язвенным колитом сульфасалазин чаще назначают в более значительных концентрациях — до 15 г (М. Х. Левитан, 1970). О селектировании антибиотикорезистентного штамма *E. coli* М-17 известно из работ А. Б. Черномордика (1963), создании поликоличиногенного варианта *E. coli* М-17 — из наших исследований (В. Г. Петровская, Н. В. Давыдова, 1966).

Резюмируя данный раздел, следует заметить, что конструирование препаратов (как выбор того или иного биологического средства для данного больного) должно быть индивидуализировано. Руководящим принципом при этом должен быть учет тяжести заболевания, состояния иммунологического статуса, особенностей микрофлоры и т. п. Так, например, мы уже говорили, что преобладающей флорой у больных с постдизентерийными колитами является гнилостная грамотрицательная, палочковая, а при язвенном — смешанная, с превалированием гноеродной, кокковой. В первом случае препараты типа салазосульфамиридина *per se* вряд ли окажутся достаточно эффективными, в то время как во втором их действие более направленное, особенно в разгар заболевания. Лактобактерии, а быть может и бифидумбактерин, предпочтительнее назначать больным с преобладанием в клинической картине запоров (дополнительное действие молочной кислоты на перистальтику), тогда как ассоциированные препараты целесообразно применять при глубоких дисбактериозах, выраженных изменениях в рав-

ной степени в облигатной и факультативной частях флоры.

Таким образом, наиболее эффективными при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся дисбактериозом, окажется «идеальный эубиотик», т. е. препарат, лишенный побочных действий, оказывающий направленный угнетающий эффект в отношении патогенных групп бактерий и способствующий восстановлению количественных соотношений микроорганизмов облигатной флоры. Успехи синтеза химических веществ для лечения больных людей (см. главу III, раздел 3) позволяют думать, что такой «эубиотик» может быть создан.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Авторы выражают надежду, что представленные в монографии данные убедили читателя в правомерности и плодотворности идей И. И. Мечникова о диалектическом единстве «полезности» и «вреда» микрофлоры, населяющей открытые полости организма человека и животных.

Продемонстрированная возможность длительного существования стерильных животных и даже лучшего развития животных некоторых видов в стерильных условиях подтверждает положение о том, что так называемая нормальная микрофлора не является оптимальной и даже, вероятно, обязательной.

Тем не менее, как и во многих других случаях взаимоотношений живых существ в растительном и животном мире, длительное взаимодействие приводит к созданию взаимно полезного приспособления, так как симбиотические отношения выгоднее паразитических. Действительно, как это показано при изучении гнотобионтов, флора оказывает «влияние на самые разнообразные процессы, совершающиеся в организме» (И. И. Мечников).

В главе I представлены доказательства участия микрофлоры в процессах пищеварения, витаминообразования, иммуногенеза. Тем не менее авторы старались обратить внимание читателя одновременно и на возможность отрицательной роли микрофлоры — конкуренцию за питательные вещества, некоторые витамины, повышение чувствительности к возбудителям ряда заболеваний, не говоря уже о потенциальной патогенности почти всех даже облигатных представителей микрофлоры человека.

Создается впечатление важности нормально сбалансированной микрофлоры как в известной мере саморегулирующейся системы, зависящей, однако, от состояния макроорганизма.

В связи с этим следует вспомнить известное гиппократовское правило «*primum no nocere*» («первое — не вредить») и при использовании различных лечебных средств, иммунодепрессантов, антибиотиков проводить строгий контроль за микрофлорой. О необходимости научного

рационального подхода к использованию антибиотиков, выбору средств, специфически действующих на возбудитель и не влияющих существенно на остальную флору, а также к созданию эффективных схем лечения, мы говорили подробно в заключении к главе III раздела 3.

Представляется важной разработка объективных критериев дифференциации дисбиотических состояний от истинного дисбактериоза. В последнем случае в связи с наличием глубоких нарушений в физиологическом состоянии макроорганизма лечение должно быть комплексным, направленным не только на восстановление микрофлоры с помощью «зубиотиков», бактериальных препаратов, но и назначением ферментов, витаминов, средств, снижающих сенсibiliзацию, и др. (см. гл. IV).

Для создания более глубоких научных подходов к решению перечисленных задач мы полагаем необходимым:

1. Проведение широких исследований состава микрофлоры (в соответствии с тезисом И. И. Мечникова) прежде всего для более четкого определения понятия «нормы». Возможно использование при обработке результатов электронно-счетных устройств.

2. Выяснение всех сторон участия микроорганизмов в осуществлении физиологических функций макроорганизма (при использовании гнотобионтов).

3. Изучение механизмов регуляции состава микрофлоры, осуществляемых как макроорганизмом, так и различными видами внутри бактериальных ассоциаций.

4. Изучение механизмов защиты макроорганизма нормальной флорой от инфекции извне.

На основании этих исследований представляется возможным в будущем составлять карты «нормальной микрофлоры» человека, что будет весьма полезным при отборе лиц для работы в экстремальных условиях, для оценки состояния больных перед трансплантацией органов и тканей, хирургическими операциями, лучевой терапией и др., а также разработки научных основ восстановления и регуляции микрофлоры и повышения невосприимчивости макроорганизма к инфекции.

Однако наметившийся сдвиг в микробной экологии человека и животных в современных условиях, неуклонно возрастающий удельный вес заболеваний, вызванных условно патогенными микроорганизмами — представителями нормальной микрофлоры, требуют от микробиологов изучения проблемы и в этом аспекте.

Как показал анализ представленных в главе I данных, динамика заселения стерильного при рождении организма человека и животных представителями его нормальной микрофлоры, известная специфичность характеристики микрофлоры разных видов, линий и индивидуальных животных, свидетельствуют о том, что состав индигенной флоры — результат эволюции (на уровне фило- и онтогенеза) взаимодействия макроорганизма и многочисленного его микробного окружения.

Механизм «приживания» бактерий определенных видов в специфических для них полостях организма аналогичен механизму «приживания» патогенных бактерий с характерным для них тропизмом. Как указывалось, лактобактерии прикрепляются к кератонизированному эпителию несекреторной части желудка, причем это связывают с наличием специфического мукополисахарида; *Str. salivarius* — к слизистой оболочке щек и губ, а *Str. mutans* — к поверхности зубов (глава IV, раздел 4). Многие представители индигенной формы обладают капсулой, фимбриями, факторами распространения, которые и определяют их способность длительно приживаться в организме, а отсюда и их потенциальную патогенность. В настоящее время представляется, что наблюдаемый повсеместно рост заболеваний, вызванных условно патогенными микроорганизмами, т. е. по существу представителями их нормальной микрофлоры, есть следствие вмешательства в эволюционно сложившиеся взаимоотношения макроорганизма и его микрофлоры. Следствием этого является селективное размножение более патогенных и устойчивых к лечебным препаратам форм на фоне одновременного снижения резистентности макроорганизма, компенсирующего отсутствие выраженных инвазивных свойств условно патогенных микроорганизмов. Кроме того, указанные процессы создают условия для более интенсивного генетического обмена между бактериями.

Воспроизведение генетического обмена *in vivo*, а также факты, свидетельствующие о его осуществлении в естественных условиях (см. главу I, раздел I), говорят о том, что эволюция продолжается, что внутри родов и видов (особенно это касается семейства энтеробактерий) существует множество «переходных» форм бактерий с различной рекомбинацией, возможно, одних и тех же свойств. Кишечные палочки, которым передана способ-

ность синтезировать антиген К-88 или энтеротоксин, или гемолизин, будут отличаться между собой и от своих непатогенных предшественников по способности вызывать заболевание.

В связи со сказанным мы подчеркиваем положение о том, что представители нормальной флоры требуют углубленного изучения с использованием тех же биологических и генетических методов, которые микробиологи используют для изучения признанных возбудителей заболеваний человека.

В этом плане представляется целесообразным:

1. Разработка тонких методов маркирования (серо-, лизотипирования) штаммов различных групп микроорганизмов, представителей как факультативной, так и облигатной части флоры. Мы уверены, что анализ частоты заболеваний, вызываемых, например, псевдомонадами, в связи с их серотипом выявит так же, как и *E. coli*, различные группы этих бактерий, неравнозначные по своему патогенному потенциалу. То же можно сказать о разновидностях энтерококков, бактероидов, цитробактера, клостридий, вибрионов и др.

Интересно сравнение названных групп микробов с аналогичными видами (клостридии, вибрионы), встречающимися в природе.

Вслед за выявлением «патогенных серотипов» последние должны подвергнуться биологическому, генетическому изучению с целью выявления факторов, определяющих их патогенность. При необходимости в отношении «патогенных серотипов» могут быть разработаны методы специфической профилактики.

2. Изучение механизмов приживания индигенной флоры в местах их обычного заселения. Последнее поможет пониманию механизмов инвазии патогенными бактериями и, наоборот, — изучение некоторых факторов (таких, как рН, нейраминидаза и др.) на модельных инфекциях будет способствовать лучшему представлению о механизмах заселения организма его индигенной флорой.

3. Сравнительное изучение «резидентных» и «транзитных» штаммов бактерий — представителей нормальной микрофлоры организма (наличия «малых» признаков — адгезивных свойств, К-антигенов, факторов распространения). Можно полагать, что частота обнаружения таких признаков у резидентных штаммов будет выше, чем у транзитных.

4. Изучение структуры факторов, определяющих специфичность прикрепления различных представителей индигенной флоры к эпителию определенного типа.

Полученная информация внесет вклад наряду со сведениями, добытыми при изучении патогенных бактерий, в понимание взаимодействия бактерий и макроорганизма на молекулярном уровне (В. Г. Петровская, 1967, 1972, 1974).

Авторы надеются, что представленные в монографии материалы будут полезны при разработке перечисленных выше проблем.

Проведение указанных исследований должно способствовать выработке новых подходов к пониманию патогенеза как бактериальных инфекций, так и заболеваний, называемых «неспецифическими». Это в свою очередь поможет созданию более эффективной системы профилактики различных болезней человека.

ПРИЛОЖЕНИЕ

МЕТОДИКА БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО ПОСЕВА ФЕКАЛИЙ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО УЧЕТА МИКРООРГАНИЗМОВ КИШЕЧНОЙ ФЛОРЫ

Исходя из полученных нами на протяжении десятка лет достаточно стабильных показателей кишечной микрофлоры человека, которые в основных положениях согласуются с данными многих микробиологов (В. Г. Геймберг, 1958; Haezel, 1961; Gorbach *et al.*, 1967, и др.), считаем оптимальной следующую схему бактериологического посева испражнений здорового человека (рис. 4). В стерильные, предварительно взвешенные пробирки вносят произвольную порцию фекалий (в пределах грамма) и после повторного взвешивания устанавливают истинное количество пробы. В эту же пробирку добавляют такое количество стерильного физиологического раствора поваренной соли, чтобы получилось первое, исходное разведение 1:10. (Либо в пробирку с 4,5 мл физиологического раствора отвешивают точно 0,5 г фекалий.) После тщательного эмульгирования с помощью стеклянной палочки пробирку оставляют на 5—10 мин для оседания более крупных частиц. Последовательным переносом при постоянном взбалтывании 0,5 мл взвеси из одной пробирки в другие, содержащие по 4,5 мл стерильного 0,85% раствора NaCl, достигают разведения 10^{-9} . Лучшие результаты исследования можно получить при использовании для разведения фекалий фосфатного буфера, содержащего 0,4% тиогликолевой кислоты и 0,1 мл агара (Haezel, Müller-Beuthow, 1963).

Для получения сосчитываемого числа колоний на плотные среды в чашках Петри наносят 0,1 мл взвеси с последующим втиранием материала шпателью: на среду Эндо из разведений 10^{-4} — 10^{-6} (для энтеробактерий), на среду МРС-2 и МРС-4 или в стерильное молоко — из разведений 10^{-1} — 10^{-9} (для лактобактерий), мясо-пеп-

тонный агар с 5% крови — из 10^{-4} — 10^{-5} (для энтерококков и гемолитических штаммов бактерий и кокков), желточно-солевой агар Чистовича — ЖСА (для стафилококков), в конденсационную воду свежескошенного агара по Шукевичу — из 10^{-1} — 10^{-3} (для роящихся форм протей). В жидкие и плотные среды, разлитые в пробирки высоким столбиком, вносят 1 мл взвеси: в печеночный агар, среду Блаурокка или среды с женским грудным молоком, соком помидоров и др. — из разведений 10^{-7} — 10^{-9} (для анаэробных аспорогенных бифидобактерий), на среду КАБ (А. А. Ленцнер и др., 1966), ДЖК (Л. А. Ключевская и др., 1975) — для бактериоидов. Для регистрации роста спорообразующих анаэробных палочек посев делают в среду Вильсона — Блэра из разведений 10^{-1} — 10^{-5} . Используют также среду АКЖ (автолизат кильки с желатиной), среду из сухого кислотного гидролизата казеина (Е. П. Земляничная и др., 1970).

Селективными средами для выделения строго анаэробных беспоровых грамотрицательных бактерий, по наблюдениям японских авторов (Ohtani, 1970), является агар с колистин-неомицином, бриллиантовым зеленым и глюкозой-таурохлоратом. Причем для *Sphaerophagus* и *Fusobacterium* оптимальным считают агар с бычьей кровью, переваренной пепсином, и с неомицином. Среда для анаэробов предварительно регенерируют. Для выращивания анаэробов в чашках Петри удобнее пользоваться макро-микрoанаэро-статами. Однако существует и много других методов. В частности, японские микробиологи считают простым метод «чашки во флаконе» (Mitsuoka e. a., 1969).

Посевы инкубируют 24—72 при 37°. После отдельного подсчета числа морфологически различных колоний на средах в чашках Петри отбирают от 2 до 5 колоний каждого вида для дальнейшей идентификации. Лактозоположительные и лактозоотрицательные колонии со среды Эндо отбирают на среду Ресселя для последующего изучения их биохимических и других свойств. Крупные колонии (как правило, грамотрицательные палочки) с зоной гемолиза с кровяного агара снимают также на среду Ресселя, а мелкие и точечные колонии (грамположительные кокки) — в мясо-пептонный бульон с 2% глюкозы. После учета характера роста и микроскопии мазков определяют принадлежность стрептококков к одной из групп Ленсфильда. Для группы D-энтерококков характерны:

рост в питательных средах с 40% желчи и с 6,5% поваренной соли, в молоке с метиленовой синью, а также их терморезистентность. Дополнительным тестом для энтерококков может явиться отсутствие у них фермента каталазы в отличие от большинства других кокковых форм. В противоположном случае при эмульгировании на стекле культуры в капле перекиси водорода наступает выделение пузырьков кислорода. Аналогичным образом учитывают и негемолизирующие кокки. Количественный учет патогенных стафилококков производится на ЖСА по колониям с зоной помутнения среды вокруг них в виде радужного венчика, что связано с продукцией этими микроорганизмами фермента лецитиназы. При необходимости производится реакция плазмокоагуляции, посев на скошенный молочно-солевой агар (характер продуцируемого пигмента). Колонии микробов рода клостридий, развивающиеся в глубине агарового столбика среды Вильсона—Блэра, окрашивают в черный цвет. При микроскопии мазка из такой колонии обнаруживаются типичные грамположительные крупные палочки со слегка закругленными концами. Нередко видны центральные или субтерминальные споры. Для дифференцирования некоторых патогенных клостридий используется плотная питательная среда (в основе — печеночный бульон, L-цистин, глюкоза тногликолат Na, эскулин) с дефибрированной кровью (Omurtag, 1968).

В глубине столбика Блаурокка подсчитывается количество полиморфных колоний: треугольные, ромбовидные, чечевицеобразные и др. Микроскопическое исследование окрашенных препаратов позволяет выявить наличие полиморфных грамположительных палочек, часто дающих разветвленные формы. Нередко встречаются довольно крупные особи, имеющие раздвоение на одном или двух полюсах, а также V-образные формы меньших размеров. Столь же часто можно увидеть палочки с шарообразными образованиями на одном или двух полюсах.

При посеве кала от больных людей следует подходить дифференцированно. Например, для возможности количественного подсчета возросших количеств стафилококков либо определения предельного титра фекалий, в котором обнаруживаются протей, бывает необходимо делать посевы из более дальних разведений — 10^{-3} — 10^{-5} и более. После учета числа выросших колоний на всех

используемых средах и идентификации микроорганизмов производят пересчет их количества на 1 г исследуемого материала, для чего учитывается степень разведения фекалий и величина посевной дозы (И. П. Ашмарин, А. А. Воробьев, 1962).

Пример расчета: на среде ЖСА при посеве 0,1 мл из разведения 10^{-2} выросло 62 колонии патогенного стафилококка. Следовательно, в 1 г материала стафилококков будет 62 000 клеток ($62 \times 10 \times 100$), т. е. $6,2 \cdot 10^4$ г, или $lg 4,7/g$.

Описанная схема предусматривает лишь изучение кишечной микрофлоры и не включает в себя методы по выявлению патогенных энтеробактерий (шигеллы, сальмонеллы и кишечные палочки патогенных серотипов) и грибов.

Немаловажное значение для получения достоверных результатов при изучении кишечной микрофлоры имеет качество используемых питательных сред. Условия выделения искомого вида бактерий из естественных микробных сообществ облегчаются в значительной мере при работе с селективными средами. Избирательность сред создается чаще всего либо путем добавления веществ, подавляющих развитие других видов микробов, резким изменением рН среды, либо обуславливается способностью определенных бактериальных видов размножаться на этих средах значительно быстрее, чем другие, сопутствующие им при посевах. Некоторые группы микроорганизмов являются настолько требовательными к питательному субстрату, что для их выращивания необходимо создание сред весьма сложного состава (например, для бифидобактерий, бактероидов и некоторых других).

На показатели исследований кала здоровых и больных людей могут оказывать влияние, кроме чисто лабораторных, технических моментов, ряд других самых различных факторов, не связанных также ни с состоянием здоровья человека, ни с лечением. Так, например, одним из условий получения сравнимых данных является равнозначность возрастных групп обследуемых лиц. Нужно помнить о возможных колебаниях в зависимости от времени года, что в свою очередь может зависеть от характера питания. Из литературных данных известно, что при преимущественном употреблении молочных продуктов (как и в случае преобладания в диете пищи с большим содержанием белков животного происхождения) либо при

питании в основном растительными продуктами количественные соотношения отдельных групп микробов кишечной флоры подвергаются значительным колебаниям (см. главу I). Поэтому не менее чем за 3 сут до начала бактериологического обследования обследуемому рекомендуется ограничить состав пищи, назначить так называемый общий стол (например, стол № 15 по Певзнеру).

На результатах бактериологических посевов могут сказаться, кроме того, условия и сроки хранения собранных проб. Считают, что максимально допустимым сроком от момента забора пробы до начала анализа может быть 4—5 ч (Herrmann, Hoffmann).

В заключение следует признать, что описанные лабораторные бактериологические методы изучения кишечной микрофлоры не являются оптимальными и требуют продолжения всестороннего изучения с целью их совершенствования и унификации.

ЛИТЕРАТУРА

- О специфических серологических сдвигах в крови больных дизентериеподобными заболеваниями, сопровождающимися выделением бактерий рода *Providencia*—«ЖМЭИ», 1973, № 6, с. 138. Авт.: Т. А. Авдеева, А. А. Смирнова, И. В. Сафонова и др.
- Аверина И. В. Биологическая характеристика отдельных серологических групп бактерий рода протей, изолированных от детей с острыми кишечными заболеваниями.—«Журн. микробиол.», 1974, № 2, с. 66.
- Анисимов П. И., Проценко О. А., Синичкина А. А. Влияние условий развития микробной популяции на процесс конъюгации у чумного микроба. В кн.: Микробиология и иммунология особо опасных инфекций. Вып. 3. Саратов, 1968, с. 109.
- Бароян О. В., Зуева В. С., Шагинян М. А. Роль антибиотиков, применяемых в различных условиях обсемененности воздуха лекарственноустойчивыми стафилококками в формировании резистентных популяций микробов в организме человека.—«Антибиотики», 1972, № 7, с. 647.
- Батуро А. П. Об идентификации бактерий *Haflnia*.—«Лаб. дело», 1972, № 7, с. 647.
- Билибин А. Ф. Дисбактериоз, аутоинфекция и их значение в патологии и клинике человека.—«Клин. мед.», 1970, № 2, с. 7.
- Борисов Л. Б., Юсупов Р. Р., Петрова Г. П. Биологическая характеристика фагов бактерий Аризона.—«ЖМЭИ» 1972, № 3, с. 26.
- Белова Т. Н. Изучение частоты выделения протей и его значение при кишечных дисфункциях у детей ясельного возраста. Дис. канд. Горький, 1969.
- Брусилковский М. И., Консисторум А. В., Марко О. Ц. Ферментовыделительная функция тонкой кишки у лиц, перенесших в прошлом колэктомию.—«Клин. мед.», 1970, № 6, с. 95.
- Вертиев Ю. В. Выделение нейраминидазы. *Coq. diphtheriae* и изучение некоторых ее свойств. Дис. канд. М., 1972.
- Вильшанская Ф. Л. Характеристика микрофлоры при дисбактериозе кишечника; патогенетическое значение дисбактериоза при кишечных расстройствах и эффективность применения с лечебной целью колибактерина. Дис. докт. М., 1970.
- Витвицкий В. М. Некоторые вопросы биологии протей. Дис. докт. Львов, 1970.
- Воронина М. Н., Ленцнер А. А. Изучение палочек Боаса—Опплера при некоторых заболеваниях желудка. Труды по медицине. Сер. XVIII. Гастроэнтерология. Тарту, 1968, с. 21.
- Гаузе Г. Ф. Новые направления в изыскании антибиотиков.—Известия АН СССР. Серия биологическая, 1974, № 3, с. 361.
- Геймберг В. Г., Михлин С. Я., Петрушина Л. И. Состав нормальной кишечной микрофлоры и влияние на нее некоторых антибактериальных препаратов. Вопросы гигиены питания. Труды ЦИУ. М., 1964, с. 90.
- Горбунова М. Л. Бактерии — продуценты H_2O_2 , обитающие в организме человека. Дис. докт. Днепропетровск, 1970.

- Горбунова В. И. Влияние витаминизации на фагоцитарную активность лейкоцитов у рабочих стрептомицинового производства.— «Антибиотики», 1970, № 7, с. 652.
- Гриненко Г. И., Смолянская А. З. Множественная лекарственная устойчивость стафилококков, выделенных от больных в онкологической клинике.— «Антибиотики», 1972, № 7, с. 663.
- Действие диет различного состава на химические процессы и микрофлору толстых кишок у человека.— «Вопр. питания», 1965, т. 24, № 2, с. 47. Авт.: В. Г. Геймберг, И. Б. Куваева, Л. М. Бабушкина и др.
- Демиховский И. В. О времени появления микробов-антагонистов патогенных бактерий в полости рта новорожденного.— «Педиатрия», 1963, № 6, с. 24.
- Ежова Г. Г. Фаговая конверсия *Col. diphtheriae* in vivo.— «Журн. микробиол.», 1971, № 9, с. 123.
- Зарубина И. А., Калинина Т. Н.— Микрофлора больных хронической пневмонией в связи с фазой заболевания.— «ЖМЭИ», 1972, № 9, с. 127.
- Земляницкая Е. П., Виноградова И. Н., Иванов Л. Г. Применение сухих сред для диагностики заболеваний, вызываемых *Cl. oedematiens*, *Cl. septicum*, *Cl. histolyticum*, *Cl. sordellii*.— «Лаб. дело», 1970, № 11, с. 681.
- Зувев А. С., Нижитская И. И., Кудякова Л. И. Биохимическая характеристика и антигенные свойства бактерий аризона, положение об их систематике и разработка препаратов для серологической идентификации.— «ЖМЭИ», 1972, № 9, с. 115.
- Иванова Л. М. Микрофлора тонкого кишечника при хронических энтероколитах.— «Сов. мед.», 1966, № 5, с. 17.
- Иванова Т. И., Патрило Я. П., Сенютович В. Ф. О микрофлоре желудочного содержимого при раке желудка.— «ЖМЭИ», 1964, 125.
- Илинская Б. В. О вирулентности бактерий рода *Proteus*.— «Лаб. дело», 1971, № 7, с. 150.
- (Имшенецкий А. А. и др.) *Imshenetsky A. A. et al.* On the multiplication of xerophilic microorganisms under Simulated Martian condition — «COSPAR Life Sci and Space Res.», Berlin, 1973, S. 63.
- Ищенко Н. П. Бактериологические и иммунологические нарушения при язвенном колите. Дис. канд. Алма-Ата, 1971.
- Кагановская С. Н., Батуро А. П. Изучение штаммов *Haflnia*, выделенных из различных источников.— «Журн. микробиол.», 1973, № 4, с. 85.
- Калина А. П. Идентификация энтерококков.— «Лаб. дело», 1971, № 6, с. 369.
- Керашова С. И., Веселовская О. П. Фактор, повреждающий лейкоциты у бактерий рода *Proteus*.— «Ж. микробиол.», 1973, № 4, с. 124.
- Кивман Г. Я. О направлениях и некоторых итогах экспериментального изучения антибиотиков в СССР.— «Мед. реф. журн.», 1973, сер. XV, № 1, с. 3.
- Киселев Р. Н. Экспериментальное воспроизведение рекомбинации и передачи колициногенных факторов у энтеробактерий в условиях in vivo. Дис. канд. М., 1968.
- Клемпарская Н. Н., Шальнова Г. А. Аутофлора как индикатор радиационного поражения организма. М., «Медицина», 1966.

- Корнева Т. К.* Воздействие антибактериальных препаратов на кишечную микрофлору при подготовке к радикальным вмешательствам на толстой кишке. Дис. канд. М., 1973.
- Красноголовец В. Н.* Дисбактериоз кишечника при лечении больных химиотерапевтическими препаратами и его клиническое значение. Дис. докт. М., 1968.
- Куваева И. Б.* Некоторые биохимические процессы в толстой кишке и жизнедеятельность нормальной флоры при различном питании.— «Ernährungsforschung», 1955, т. X, № 2/3, с. 159.
- Кудинова Т. И., Екисенина Н. И.* Бактерицидные свойства сыворотки крови при хронических заболеваниях кишечника (клинико-бактериологические параллели).— «Тех. арх.», 1970, № 7, с. 66.
- Кудлай Д. Г., Лиходед В. Г.* Бактериоциногенез. М., «Медицина», 1966.
- Кузнецова Е. Л.* Изучение антигенной структуры микробов Аризона. Тез. докл. III Всерос. съезда эпидем., микроб. и инфек. М., 1972, 115.
- Кузнецов В. Г.* Клинико-лабораторные и географо-эпидемиологические параллели при дальневосточной скарлатиноподобной лихорадке и лихорадке Идзуми. «Воен.-мед. журн.», 1974, № 11, с. 45.
- Ларченко Н. Т., Марко О. П.* Об изменениях микрофлоры содержимого тонкой кишки и испражнений у больных хроническим энтероколитом.— «ЖМЭИ», 1970, № 9, с. 73.
- Левитан М. X.* Неспецифический язвенный колит (патогенез, клиника, консервативное лечение). Дис. докт. М., 1970.
- Ленцлер А. А. и др.*— О видовой принадлежности лактобацилл желудка.— В кн: Сборник докладов VI научной конференции. Таллин, 1966, с. 44.
- Лизько Н. И.* Изменение состава нормальной кишечной микрофлоры при различных рационах питания и в условиях длительного пребывания человека в герметически замкнутом объеме. Дис. канд. М., 1970.
- Макаревич Я. А.* Основные достижения в изучении патогенеза язвенного колита.— В кн: Проблемы гастроэнтерологии. Душанбе, 1966, с. 9.
- Марко О. П.* Микрофлора кишечника при неспецифическом язвенном колите и ее изменения под влиянием бактериальных препаратов. Дис. канд. М., 1967.
- Марко О. П.* Бактерицидные свойства и фагоцитарная активность лейкоцитов крови у больных неспецифическим язвенным колитом.— «ЖМЭИ», 1971, № 11, с. 116.
- Марко О. П., Болотин С. М., Левитан М. X.* О соотношении при неспецифическом язвенном колите содержания фолвевой кислоты с характером микрофлоры кишечника.— «Сов. мед.», 1969, № 11, с. 24.
- (Марко О. П. и др.) Marko O. P. et al.* Microflora of the gastro-intestinal tract in patients with ulcerative colitis and its varieties under the influence of conservative treatment and after colectomy. Budapest, 1970, p. 399.
- Марко О. П., Корнева Т. К.* К вопросу о кишечном дисбактериозе.— «Сов. мед.», 1974, № 5, с. 88.
- Маршак А. М.* Антибиотики при операциях на органах брюшной полости. Дис. докт. М., 1965.

- Масевич Ц. Г.* Аспирационная биопсия слизистых оболочек желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишок. Л., «Медицина», 1967.
- Мефодьева В. В., Прокопенко В. И.* Материалы обследования коренного населения Крайнего Севера Тюменской области на носительство *S. typhi*.—«ЖМЭИ», 1972, № 5, с. 21.
- Микельсаар М. Э.* Лактобациллы в микрофлоре кала человека при некоторых неинфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Дис. канд. Тарту, 1969.
- Ногадлер А. М., Трубников Г. А.* Значение тканевой аутоаллергии при неспецифическом язвенном колите.—В кн.: Проблемы гастроэнтерологии. Вып. 2. Душанбе, 1966, с. 39.
- О постдизентерийных нарушениях деятельности кишечника.*—«Сов. мед.», 1973, № 5, с. 86. Авт.: А. С. Бронштейн, О. П. Марко, Т. Н. Белова и др.
- Перетц Л. Г.* Значение нормальной микрофлоры для организма человека. М., 1955.
- Передача трансмиссивного детерминанта гемолитической активности E. coli в организме цыплят — гнотобиотов.*—«Генетика», Ч. IX, 1973, № 1, с. 117. Авт.: В. В. Сорокин, А. В. Николаева, С. Ф. Борунова, Д. Г. Кудлай.
- Перфильев Д. Ф.* Видовой состав и характеристика энтерококков, выделенных у больных с гнойными заболеваниями брюшной полости.—«ЖМЭИ», 1972, № 11, с. 75.
- Петров Р.* Иммунология острого лучевого поражения. М., Госатомиздат, 1962.
- Петровская В. Г.* Проблема вирулентности бактерий. М., «Медицина», 1967.
- Петровская В. Г.* Генетические и химические основы вирулентности бактерий: теоретические и практические аспекты.—В кн.: Материалы симпозиума «Генетические и химические основы вирулентности бактерий». М., 1972, с. 1.
- Петровская В. Г.* О так называемых условнопатогенных микроорганизмах.—«Журн. микробиол.», 1974, № 6, с. 94.
- Петровская В. Г.* Биологические параметры патогенности бактерий и возможность использования генетических методов для их изучения.—В кн.: «Факторы патогенности бактерий: химическая структура, функция, генетический контроль». М., 1974а, с. 2.
- Петровская В. Г., Киселев Р. Н., Блинова Н. И.* Межвидовая рекомбинация как один из возможных механизмов образования атипичных форм шигелл.—«Журн. микробиол.», 1968, № 12, с. 14.
- Планельес Х. Х., Харитонова А. М.* Побочные явления при антибиотикотерапии бактериальных инфекций. М., «Медицина», 1965.
- Рагинская В. П.* Антигенная структура и О-антигенные связи бактерий рода *Citrobacter*.—«ЖМЭИ», 1973, № 6, с. 78.
- Рагинская В. П., Родионова Г. Л.* О роли бактерий из группы *Escherichia-Klebsiella* при кишечных заболеваниях у детей младшего возраста.—«ЖМЭИ», 1965, № 7, с. 69.
- Румянцева С. Н.* К вопросу об экологическом принципе в таксономии рода *Clostridium*.—«ЖМЭИ», 1972, № 5, с. 122.
- Рыжих А. Н., Юхайдова Ж. М.* Неспецифический язвенный колит (этиология, клиника и консервативное лечение).—В кн.: «О болезнях прямой и толстой кишок», 1963, с. 100.
- Савоценко И. С.* и др.—О дисбактериозе у больных хроническим колитом и энтероколитом.—«Сов. мед.», 1967, № 9, с. 70.

- Седов В. И. Сравнительная оценка вирулентности энтерококков, выделенных от больных и из содержимого кишечника здоровых людей.— «Журн. микробиол.», 1973, № 6, с. 116.
- Сеппи И. В. Некоторые клинические аспекты проблемы дизентерии.— В кн.: Дизентерия. Некоторые вопросы специфической профилактики и клиники. Воронеж, 1970, с. 86.
- Скуя Н. А. Патогенез и функциональная диагностика хронического холецистита (Клинические и экспериментальные исследования). Дис. докт. Рига, 1967.
- Строков В. В. Внутривидовая и межвидовая передача колициногенных факторов *in vivo*.— «Эпидем. микробиол. и инф. бол.» (София), 1973, т. 10, № 1, с. 38.
- Суденко В. И. Молочнокислые бактерии желудочно-кишечного тракта человека и их антагонистические свойства. Автореф. дис. канд. Киев, 1964.
- Тарасова Н. Б. Сравнительное изучение лактобактерий и *E. coli* М-17 в целях разработки нового препарата — лактобактерина. Дис. канд. Горький, 1969.
- Ташпулатов Р. Ю. Микробиологические и иммунологические исследования человека в условиях Антарктиды.— «ЖМЭИ», 1969, № 11, с. 141.
- Ташпулатов Р. Ю. Микробная флора и иммунитет человека в Антарктиде.— В кн.: Антарктида. Вып. 3. М., «Наука», 1974, с. 183.
- Тимаков В. Д., Петровская В. Г. Биология и генетика шигелл Флекснера. М., «Медицина», 1972.
- Троицкий В. Л., Каулен Д. Р., Туманян М. А. Радиационная иммунология. М., «Медицина», 1965.
- Туманян М. А. и др. Содержание лизоцима в крови больных неспецифическим язвенным колитом как показатель состояния естественной резистентности организма к инфекции.— «Сов. мед.», 1969, № 12, с. 88.
- Тюри З. И., Ленцнер А. А., Тюри М. Э. О возможной патогенности лактобацилл. Труды по медицине. Сер. XVIII. Гастроэнтерология. Тарту, 1965, с. 285.
- Уголев А. М. Физиология и патология пристеночного (контактного) пищеварения. Л., «Медицина», 1965.
- Хазанов В. В. К вопросу об изучении токсикоинфекционных свойств *Sl. perfringens*.— «Лаб. дело», 1969, № 3, с. 164.
- Харатьян А. М., Воловой В. Л. Нарушение кишечного усвоения витамина В₁₂ при хроническом энтероколите.— «Тер. арх.», 1969, № 8, с. 28.
- Холодкова Е. В., Рагинская В. П. Бактерии рода *Providencia* (обзор литературы).— «ЖМЭИ», 1972, № 5, с. 56.
- Чахава О. В. Гнотобиология. М., «Медицина», 1972.
- Шевченко Т. Ф. Микроскопические грибы кишечника и их антибактериальная активность.— «ЖМЭИ», 1974, № 6, с. 92.
- Шеришорина С. П., Савельев В. П. Изучение клебсиелл, выделенных от больных и здоровых людей.— «ЖМЭИ», 1972, № 9, с. 134.
- Юхвидова Ж. М., Левитан М. Х. Неспецифический язвенный колит. М., «Медицина», 1969.
- Anderson J., Gillespi W., Richmond M. Chemotherapy and antibiotic-resistance transfer between enterobacteria in the human gastrointestinal tract.— «J. Med. Microbiol.», 1973, v. 6, N 4, p. 461.*

- Andreoni O.* Ecosistemi batterici e apparax respiratorio. «Ann. Med. Sondalo», 1973 (1975), v. 21, N. 3, p. 168.
- Baier J.* Zur Problematik von Vitamingaben bei oraler Antibiotikatherapie.—«Dtsch. Gesund. Wes.», 1967, Bd 22, H. 32, S. 1516.
- Barksdale L.* *Corynebacterium diphtheriae* and its relatives.—«Bact. Rev.», 1970, v. 34, N 4, p. 378.
- Bengson M., Ferguson F.* Changes in indigenous microflora during bio-isolation simulating long-term space flight. X Intern. Congr. for Microbiol. Abstr. Mexico, 1970, p. 20.
- Benveniste J., Lespinates G., Adam C.* Immunoglobulins in intact, immunized and contaminated axenic mice: study of serum IgA.—«J. Immunol.», 1971, v. 107, N 6, p. 1647.
- Bergogne E. e. a.* L'infection hospitalière à moraxella.—«Ann. Med. int.», 1970, v. 121, N 12, p. 1009.
- Bernhardt H., Knoke M.* Mechanismen der Bakteriosatze und Bakterizidie im Magen und oberen Dünndarm.—«Dtsch. Z. Verbau u. Stoffwechselkz.», 1972, Bd 32, N 1/2, S. 209.
- Bornside G., Cohn Y.* The normal microbial flora.—«Am. J. Digest. Dis.», 1965, v. 10, N 10, p. 844.
- Bornside G., Welsh F., Cohn Y.* Bacterial flora of the human small intestine.—«J. Am. Med. Ass.», 1966, v. 196, p. 1125.
- Boyd W., Stanley, Boyd J.* Ecology of soil microorganisms of Antarctica. In: J. Fedrew (ed.). Antarctic soils and soil forming processes.—«Wash. Amer. Geophys. Union. Ant. Res. Ser.», 1966, N 8, p. 125.
- Bradford W., Noce P., Gutman Z.* Pathologic Features of Enteric Infection with *Yersinia enterocolitica*.—«Arch. Path.», 1974, v. 98, N 1, p. 17.
- Methoden und Ergebnisse der bakteriologischen Stuhluntersuchungen.*—«Spezieller Teil. —«Zbl. Bakt. I Abt. Orig.», 1967, Bd 203, H. 4, S. 518. Aut.: O. Braun, J. Dehnert, B. Gedek e. a.
- Buda J., Vymola F., Rillich J.* Rezidivierende Nekrose der Haut und Unterhaut bei schleppender Staphylokokkenerkrankung. «Med. Welt», (Stuttg.), 1969, N 5, p. 242.
- Cameron R.* Surface distribution of microorganisms in Antarctic dry-valley soils. A martian analog. Antarctic.—J. N. S., 1971, N 6 (5), S. 211.
- Carney S., Jones K.* Biological and immunochemical properties of culture filtrates of virulent and avirulent strains of *Pseudomonas aeruginosa*.—«Brit. J. exp. Path.» 1968, v. 49, N 5, p. 395.
- Chatterjee A., Starr M.* Transmission of lac by the sex factor E in *Erwinia* strains from human clinical sources.—«Infect. Immun», 1973, v. 8, N 4, p. 563.
- Coates M.* Nutrition and metabolism. In: Germ-free animal in research. Ed. Coates, London, 1968, p. 161.
- Cohn I.* Intestinal antiseptics.—«Dis. Col. a. Rectum», 1965, v. 8, N 1, p. 11.
- Cohen R., Kaiser M.* Microbiological intestinal flora in acute diarrheal disease.—«J. Am. Med. Ass.», 1967, v. 201, N 11, p. 157.
- Corte A., Daglio C. A.* A micrological study of the Antarctic air. In: Biol. Antarctique. Paris, 1964, p. 115.
- Craven J., Barnum D.* Ecology of intestinal *E. Coli* in pigs.—«Canad. J. com. Med.», 1971, v. 35, N 4, p. 324.

- Cripps A., Husband A., Lescelles A.* The origin of immunoglobulins in intestinal secretion of sheep. «Aust. J. exptl. Biol. Med. Sci.», Ajabak. 1974, v. 52, N. 4, p. 711—716.
- Cutler J., Friedman L., Miller K.* Biological and chemical Characterization of toxic substances from *Candida albicans*.—«Inf. Immun.», 1972, v. 6, N 4, p. 616.
- Dalton H.* Microbiol monitoring.—«Med. Coll. Vagnart», 1973, v. 9, N 4, p. 304.
- Dimmling Th.* Die Empfindlichkeit von Problemkeimen gegenüber Ampicillin und Carbenicillin.—«Med. Welt» (Stuttg.), 1974, v. 35, S. 1346.
- Donaldson R.* Normal bacterial populations of the intestine and their relation to intestinal function.—«New Engl. J. Med.», 1964, v. 270, N 18—20, p. 938.
- Drasar B., Crowther J., Goddard P.* The relation between diet and the gut microflora in man.—«Proc. Nutr. Soc.», 1973, v. 32, N 2, p. 49.
- Dubos R.* The microbiota of the gastrointestinal tract.—«Gastroenterology», 1966, v. 51, N 5, p. 868.
- Ducluzeau R., Dubos F., Raibaud R.* Effet antagoniste d'une souche de Lactobacilles sur une souche de *Ristella* sp. dans le tube digestif de souris «gnotoxéniques» absorbant du lactose.—«Ann. Inst. Past.», 1971, v. 121, N 6, p. 777.
- Du Pont H., Spink W.* Infections due to gram-negative organisms: an analysis of 860 patients with bacteremia at the University of Minnesota Medical Centre, 1958—1966. «Medicine (Baltimore)», 1969, v. 48, N 4, p. 307.
- Easterling S., Johnson S., Wohlhieter J.* Nature of lactose fermenting *Salmonella* strains obtained from clinical sources.—«J. Bact.», 1969, v. 100, N 1, p. 35.
- Elkins Y., Cox C.* Perineal, vaginal and urethral bacteriology of young women.—«J. Urol.», 1974, v. 111, N 1, p. 88.
- Ellen R., Gibbons R.* M protein associated adherence of *Streptococcus pyogenes* to epithelial surfaces: prerequisite for virulence.—«Inf. Immun.», 1972, v. 5, N 5, S. 826.
- Emberger O., Pavlova H.* O patogénite enterokoki.—«Čs. Hyg.», 1970, v. 15, N 7/8, p. 282.
- Etheredge E., Shons A., Najarian J.* Neurominidase-induced autologous stimulation of human lymphocyte cultures. Proc. Sixth Leucocyte Cult. Conf., Wash., 1971.
- Fahmy J., Miller S., Bentzon M.* Bacterial flora of normal conjunctiva. I Topographical distribution. Acta Ophthalmolog., 1974, v. 52, N. 6, p. 786.
- Falkow S., Baron L.* Episomic element in a strain of *Salm. typhosa*.—«J. Bact.», 1962, v. 84, p. 581.
- Falkow S., Wohlhieter J., Citarella K.* Transfer of episomic elements to *Proteus*. II. Nature of lact⁺ *Proteus* strains isolated from clinical specimens.—«J. Bact.», 1964, v. 88, N 6, p. 1598.
- Farrar W., Edison M., Guerry P.* Interbacterial transfer of R factor in the human intestine: in vivo acquisition of R factor mediated kanamycin resistance by a multiresistant strain of *Sh. sonnei*.—«J. Infect. Dis.», 1972, v. 126, N 1, p. 27.
- Franklin M., Skoryna S.* Studies on natural gastric flora.—«Canad. Med. Ass. J.», 1966, v. 95, N 26, p. 1349.

- Foo M., Lee A.* Immunological response of mice to members of the autochthonous intestinal microflora.—«Inf. Immun.», 1972, v. 6, N 4, p. 525.
- Freter R.* Interactions between mechanisms controlling the intestinal microflora. Amer. J. Clinical nutrition. 1974, v. 24, N 12, p. 1409.
- Freter R., Abrams G.* Function of various intestinal bacteria in converting germfree mice to the normal state.—«Inf. Immun.», 1972, v. 6, N 2, p. 119.
- Fubara E., Freter R.* Availability of locally synthesized and systemic antibodies in the intestine.—«Inf. Immun.», 1972, v. 6, N 6, p. 965.
- Fuller R.* Nature of the determinant responsible for the adhesion of Lactobacilli to chicken crop epithelial cells. «J. Gen. Microbiol.», 1975, v. 85, N.2, p. 245—250.
- Gale L.* Normal faecal flora of man.—«Am. J. clin. Nutr.», 1970, v. 23, N 11, p. 1457.
- Gale L., Riely P.* Microbial interaction between men and their environment in simulated space chambers. In: Microbiological considerations within manned aerospace systems. Los Angeles, 1966, p. 1.
- Glynn A.* Bacterial factors inhibiting host defence mechanisms in microbial pathogenicity in man and animals.—«Univ. Press Cambridge», 1972, N 22, p. 75.
- Gorbach S., Nahas L., Lerner P.* Studies of intestinal microflora.—«Gastroenterology», 1968, v.54, N 4, p.575.
- Gorbach S., Neale G.* Alterations in human intestinal microflora during experimental diarrhoea.—«Gut», 1970, v. 11, N 1, p. 1.
- Gorbach S., Bartlett J.* Anaerobic infections.—«New Engl. J. Med.», 1974, v. 290, N 21—23, p. 1174, 1237, 1289.
- Gorbach S., Menda K., Shadepall H.* Anaerobic microflora of the cervix in healthy women.—«Amer. J. Obstet. Gynecol.», 1973, v. 117, N 8, p. 1053.
- Graevenitz A., Redys J., Cassidy E.* Evaluation of a new differential test for enterococci in the clinical laboratory.—«J. med. Microbiol.», 1970, v. 3, N 2, p. 227.
- Graevenitz A., Weinstein J.* Pathogenic significance of *Ps. fluorescens* and *Ps. putida*.—«Gale J. Biol. Med.», 1971, v. 44, N 3, p. 265.
- Guinee P.* R transfer to *S. panama* in vitro and in vivo. «Antonie van Leeuwenhoek.—J. Microbiol. Serol.», 1968, v. 34, N 1, p. 93.
- Gunter A., Fearry Th.* Infectious drug resistance among clinically isolated *Escherichia coli*.—«J. Bact.», 1968, v. 96, N 5, p. 1556.
- Haenel H.* Some rules in the ecology of the intestinal microflora of man.—«J. appl. Bact.», 1961, v. 24, N 3, p. 242.
- Haenel H.* Kriterien der normalen und gestörten Darmbesiedlung.—«Wiss. Z. Karl-Marx-Univ.», Leipzig, 1962, Bd 11, N 4, S. 757.
- Haenel H.* Eubiose und Dysbiose der menschlichen Darmbesiedlung.—«Ernährungsforschung», 1965, N 10, p. 289.
- Haenel H.* Human normal and abnormal gastrointestinal flora.—«Am. J. Clin. Nutr.», 1970, v. 23/11, p. 1433.
- Haenel H. (Хенель Х.)* Значение кишечной микрофлоры для сбалансирования питания человека.—«Вопр. питания», 1972, № 1, с. 7.
- Haenel H., Müller-Benthow W.* Untersuchungen über die Eignung von Bifidusnährböden zur quantitativen Züchtung der Bifidusgruppe des Erwachsenen.—«Zbl. Bakt., I. Orig.», 1957, Bd 169, H. 3/4, S. 196.

- Heinz B., Fiorenzo., Willard B.* The enhancing effect of the microbial flora on macrophage function and the immune response.—«J. exp. Med.», 1966, v. 123, N 6, p. 1013.
- Herrmann W., Kuhlmann F.* Bakteriologischer und klinischer Beitrag zum Dysbakterie — Problem.—«Med. Wschr.», 1962, N 8, S. 1409.
- Heyde H., Henderix H.* Eine einfache Methode mit Ringplatten zur quantitativen Bestimmung von Anaerobiern.—«Zbl. Bakt., I. Orig.», 1964, Bd 195, N 1, S. 80.
- Hill M., Grawther J., Drasar B.* Bacteria and aetiology of cancer of the large bowel.—«Lancet», 1971, N 7690, p. 95.
- Hill M., Drasar B.* Bacterial flora.—«Gut», 1975, v. 16, N 4, p. 318.
- Hoffmann K.* Bakterielle Besiedlung des menschlichen Darmes.—Hulbig Verlag, Heidelberg, 1966.
- Hoffmann W., Blegl U., Timme A.* Intravital und Post-mortem — Untersuchungen des Erregerspektrums am Respirationstract.—«Dtsch. med. Wochenschr.», 1974, Bd 99, N 23, S. 1223.
- Honda E., Yanagawa R.* Agglutination of trypsinized sheep erythrocytes by the pill of *Cor. renale*.—«Inf. Immun.», 1974 v. 10, N 6, p. 1428.
- Jansson E.* A 10-year study of bacteremia.—«Scand. J. infect. Dis.», 1971, v. 3, N 2, p. 151.
- Jarolmen H., Bondi A., Crowell R.* Transduction of staphylococcus aureus to tetracycline resistance in vivo.—«J. Bact.», 1965, v. 89, p. 1286.
- Junod Ch.* Colopathie entretenues ou aggravées par l'abus des anti-septiques intestinaux.—«Clinique», 1969, v. 64, N 655, p. 393.
- Kahllich R., Webershinke Y.* К вопросу о частоте обнаружения и оценке цитробактерий у человека.—«Cs. epidem.», 1963, v. 12, 1, 55.
- Kalser M., Arleage J., Yawn E.* Microflora of small intestine.—«Am. J. Digest. Dis.», 1965, v. 10, N 10, p. 839.
- Kalser M., Cohen R., Arleage J.* Normal viral and bacterial flora of the human small and large intestine.—«New Engl. J. Med.», 1966, v. 274, N 10, p. 500.
- Kasuya M.* Transfer of drug resistance between enteric bacteria induced in the mouse intestine.—«J. Bact.», 1964, v. 88, N 2, p. 322.
- Kohlíček J., Stáňkova T., Rydlinková J.* Die antibakterielle Wirkung der Prostatasekrete.—«Urologic», 1974, v. 13, N 1, p. 31.
- Ketyi J., Barna K.* Studies on the human intestinal flora.—«Magy. Belov. Arch.», 1965, v. 181, N 5, p. 67.
- Knothe H., Seeliger H., Döll W., Wiedemann B.* Enterobacteriaceae.—«Zbl. Bakt., I. Abt. Orig.», 1969, v. 211, N 1, p. 110.
- Lacey R.* Anti-bacterial action of human skin. In vivo effects of acetone, alcohol and soap on behaviour of *Staph. aureus*.—«Brit. J. exp. Path.», 1968, v. 49, p. 209.
- Lacey R.* *Staphylococcus aureus* strain D 4916 — an atypical methicillin resistant isolate? — «J. gen. Microbiol.», 1974, v. 84, N 1, p. 1.
- Lach-Zajacowa M., Niwelinska Y.* Bacterial flora of the stomach in patients with viral hepatitis.—«Pol. med. Sci. Hist. Bull.», 1970, v. 13, N 1, p. 37.
- Lange A., Volkening R.* Über die Resistenzquote einiger Bakterienarten gegenüber verschiedenen Antibiotika.—«Med. Welt» (Stuttg.), 1968, N 9, S. 561.
- Laufer J.* Analyse de 552 cas d'infection buccale a retentissement général.—«Rev. stomatol.», 1974, v. 75, N 2, p. 514.

- Layne P., Nu A., Balons A., Davis B.* Extrachromosomal nature of hydrogen sulfide production in *E. coli*.—«*J. Bact.*», 1971, v. 106, N 3, p. 1029.
- Lebeck G.* Neune Aspekte der Antibiotika-Resistenz menschlicher Krankheitserreger.—«*Schweiz. med. Wschr.*», 1969, Bd 99, N 12, S. 397.
- Lee A., Gemmel E.* Changes in the mouse intestinal microflora during weaning: role of volatile fatty acids.—«*Inf. Immun.*», 1972, v. 5, N 1, p. 1.
- Legler F.* Was versteht man unter Dysbakterie?—«*Fortschr. Med.*», 1965, Bd 83, N 12, S. 484.
- Lembke U., Wiedemann B., Knothe H.* Das Vorkommen von Bakterien der Enterobacteriaceefamilie in der Darmflora verschiedener Personengruppen.—«*Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig.*», 1971, Bd A, N 217, p. 501.
- Le Minor L., Coynault C., Pessoa G.* Déterminisme plasmidique du caractere atypique «lactose positif» du souches de *S. typhimurium* et de *S. oranienburg* isolées an Bresil lons d'épidemies de 1971a 1973.—«*Ann. Microbiol. (Inst. Past.)*», 1974, v. 125, N 9, p. 261.
- Le Minor L., Coynault C., Rohde R.* Localisation plasmidique du determinant génétique du Caractere atypique «Saccharose» des Salmonella.—«*Ann. Microbiol. (Inst. Past.)*», 1973, 124B, 295.
- Lerche M., Reuter G.* Das Vorkommen aerob wachsender grampositiver Stäbchen des Gennus *Lactobacillus* Beijerinck in Darminhalt erwachsener Menschen.—«*Zbl. Bakt., Orig.*», 1962, Bd 185, N 4, S. 446.
- Levison M.* Effect of colon flora and short-chain fatty acids on growth in vitro of *Ps. aeruginosa* and Enterobacteriaceae.—«*Infekt. Immun.*», 1973, v. 8, N 1, p. 30.
- Levrat M., Pasquier J., Fruchot R.* Etude bactériologique de l'intestine grêle.—«*Arch. franç. malad. appar. digest.*», 1969, v. 58, N 7—8, p. 417.
- Liescher S.* Zur Systematik der Anaeroben Laktobazillen. *Wiss. Z. Karl-Marx Univ., Leipzig, Mathnaturwiss. Reihe*, 1962, Bd 11, N 4, S. 805.
- Liljemark W., Gibbons K.* Ability of *Veillonella* and *Neisseria* species to attach to oral surfaces and their proportions present indigenously.—«*Infect. Immun.*», 1971, N 4, p. 264.
- Liljemark W., Gibbons R.* Proportional distribution and relative adherence of *Str. mitis* (mitis) on various surfaces in the human oral cavity.—«*Inf. Immun.*», 1972, v. 6, N 5, p. 852.
- Lotter L., Norstman B.* Distribution of Staphylococci and micrococci among humans and their physical environment during simulated aerospace confinement.—«*Am. J. Clin. Path.*», 1968, v. 49, N 3, p. 414.
- Machtiger N., O'Leary M.* Nutritional requirements of Arizona, Citrobacter and Providencia.—«*J. Bact.*», 1971, v. 108, N 2, p. 948.
- Maier B., Hentges D.* Experimental Shigella infections in laboratory animals.—«*Inf. Immun.*», 1972, v. 6, N 2, p. 168.
- Martin D., Jacob F.* Transfert de l'episome sexuel d'*E. coli* a *Pastereulla pestis*.—«*Compt. rend.*», 1962, v. 254, p. 3589.
- Maszliewicz F.* Инфекции новорожденных, вызванные коагулазоотрицательными стафилококками.—«*Wiad. lek.*», 1972, v. 25, N 23, p. 2117.

- Mata L., Jimenez F., Mejicanos M.* Evacuation of intestinal flora of children in health and disease.—«Recent Advances in Microbiology», 1971. Mexico (X Congr. for Microbiol.), p. 363.
- McCarthy Ch., Snyder H., Parker R.* The indigenous oral flora of man. I. The newborn to the 1-year-old infant.—«Arch. Oral Biol.», 1965, N 10, p. 116.
- Meslin J., Sacquet E., Gnenet J.* Action de la flora bacterienne sur la morphologie et la surface de la mugnese de l'intestin grêle durat.—«Ann. biol. anim. biochim. biophys.», 1973, v. 13, N 2, p. 203.
- Meyer R.* E. coli isolated from domestic animals pathogenic for gnotobiotic piglets.—«Int. Immun.», 1971, v. 3, N 6, p. 735.
- Meyer G., Morrow M., Wyss O.* Viable organisms from feces and food stuffs from early antarctic expeditions.—«Canad. J. Microbiol.», 1963, v. 9, N 2, p. 162.
- Meynell G., Subbaiah T.* Antibacterial mechanisms of the mouse gut.—«Brit. J. exp. Path.», 1963, v. 44, N 2, p. 147.
- Microbial toxins.* Acad. Press. N.Y., London, 1971, v. 15.
- Middleton R., Mojica T.* Homology in the enterobacteriaceae based on intercrosses between species.—«Adv. Genet.», 1971, N 16, p. 53.
- Miller M., Buckler J.* Intracellular survival and growth of *Serratia marcescens* following phagocytosis by human leucocytes.—«J. Infect. Dis.», 1968, v. 118, N 2, p. 149.
- Mitsuoka T., Morishita Y., Terada A.* A Simple Method («Platein-Bottle Method») for the Cultivation of Fastidious Anaerobes.—«Jap. J. Microbiol.», 1969, v. 13, N 4, p. 383.
- Mitsuoka T., Seg T., Yamamoto Sh.* Eine verbesserte Methodik der qualitativen und quantitativen Analyse der Darmflora von Menschen und Tieren.—«Zbl. Bakt., I Orig.», 1965, v. 195, N 4, p. 455.
- Molenda J., Johnson W., Fishbein M.* *Vibrio parahaemolyticus* gastroenteritis in Maryland: laboratory aspects.—«Appl. Microbiol.», 1972, v. 24, N 3, p. 444.
- Moore W., Cato E., Holdeman L.* Anaerobic bacteria of the gastrointestinal flora and their occurrence in clinical infections.—«J. Infect. Dis.», 1969, v. 119, N 6, p. 641.
- Mortimer D., Reed P., Vidinli M.* The role of the upper gastrointestinal flora in the malabsorption syndrome.—«Canad. med. Ass. J.», 1964, v. 90, N 9, p. 559.
- Müller H.* Neurominidase as a pathogenic factor in abscess considered by *Bacteroides fragilis*.—«J. med. Microbiol. Immun.», 1970, v. 156, N 98, p. 1871.
- Müller H.* Neurominidase activity in *Streptococcus sanguis* and in the viridans group and occurrence of acylneuraminidase lyase in viridans organisms isolated from patients with septicemia.—«Infect Immun.», 1974, v. 9, N 2, p. 323.
- Müller H., Werner H.* In vitro Untersuchungen des Vorkommen von Neurominidase.—«Path. Microbiol.», 1970, N 36, S. 135.
- Nash D., Heremans J.* Intestinal mucosa as a source of serum IgA in the rat.—«Immunochemistry» 1972, v. 9, p. 461.
- Nichols R., Condon R., Gorbach S.* Efficacy of preoperative antimicrobial preparation of the bowel.—«Ann. Surg.», 1972, v. 176, N 2, p. 227.
- Noble W., Somerville D.* Microbiology of human skin. London, Saunders a. Co, 1974.

- Nsanzumuhire H., Masawe A., Mhalu F.* The bacteriological ecosystem of the skin of children in an African tropical environment (Tanzania). «Brit. J. Dermatol.», 1975, v. 92, p. 77.
- Ohtani F.* Selective Isolation Media for Strictly Anaerobic, Non-Sporulating Gram-Negative Rods. «J. Bact.», 1970, v. 25, N 4, p. 222.
- Omurlag A.* Ein Nährboden für die Differenzierung einiger pathogener Clostridien.—«Zbl. Bakt. I. Orig.», 1968, Bd 207, H. 4, S. 560.
- Ørskov J., Ørskov F.* Plasmid-determined H₂S character in *E. coli* and its relation to plasmid-carried raffinose fermentation and tetracycline characters.—«J. gen. Microbiol.», 1973, v. 77, p. 487.
- Ørskov F., Ørskov J., Jann B.* Immunoelectrophoretic patterns of extracts from all *E. coli* O and K antigen test strains. Correlation with pathogenicity.—«Acta pathol. Microbiol. Scand.», Ser. B., 1971, v. 79, p. 142.
- Ottolenghi E., MacLeod.* Genetic transformation among living pneumococci in the mouse.—«Proc. Nat. Acad. Sci.», 1963, v. 50, N 3, p. 413.
- Ottolenghi-Nightingale E.* Competence of pneumococcal isolates and bacterial transformations in man.—«Inf. Immun.», 1972, v. 6, N 5, p. 785.
- Ozawa A.* Analytical studies of the mechanism of bacterial antagonism in the intestinal tract by the continuous flow culture technique.—«Jap. J. Bact.», 1966, v. 21/1, p. 42.
- Papavassiliou J.* *Aerobacter* (*Enterobacter*) *cloacae* in human and animal faeces.—«J. Bact.», 1963, v. 85, p. 1176.
- Patriarca G.* Moderni orientamenti in temadi diagnosi, clinica e terapie dell'allergia agli antibiotici.—«Folia allerg.» (Roma), 1972, v. 19, N 4, p. 296.
- Plaut A., Gorbach S., Nachas L.* Studies of intestinal microflora.—«Gastroenterology», 1967, v. 53, N 6, p. 868.
- Pleceas P.* Importanta enterococilor in patologia umana.—«Viata med.», 1968, v. 15, N 18, p. 1235.
- Porschen R., Spaulding E.* Phosphatase activity of anaerobic organisms.—«Appl. Microbiol.», 1974, v. 27, N 4, p. 744.
- Prévot E., Turpin A., Kaiser P.* Les bactéries anaérobies. Paris, 1967.
- Punyashthiti K., Finkelstein R.* Enteropathogenicity of *E. coli* I. Evaluation in mouse intestinal loops.—«Inf. Immun.», 1971, v. 4, N 4, p. 473.
- Raileanu Y.* Incidenta clinica a germenilor din genul (grupul) *Citrobacter*.—«Viata med.», 1970, v. 17, N 18, p. 859.
- Randall J.* Exploring Mars via Antarctica.—«Bioscience», 1968, v. 18, N 8, p. 289.
- Rauss K.* Die Rolle der Darmflora bei der experimentellen Salmonella-Infektion der Maus.—«Zbl. Bakt., Orig.», 1963, Bd 190, N 3, S. 360.
- Reeve E., Braithwaite J.* Lac⁺ plasmids are responsible for the strong lactose-positive phenotype found in many strains of *Klebsiella* species.—«Genet. Res.», 1973, v. 22, N 3, p. 329.
- Reeves P.* The bacteriocines. «Molec. Biol. Biophys.», Springer Verlag, 1972, p. 11.
- Reintein J., Fiola M.* Enteropathien und mikrobielle Darmflora.—«Münch. med. Wschr.», 1969, Bd 111, N 39, S. 1948.
- Reuter G.* Untersuchungen über die Zusammensetzung und die Beein-

- flussbarkeit der menschlichen Magen und Darmflora unter besondere Berücksichtigung der Laktobazillen.—«Ernährungsforschung», 1965, Bd 10, H. 2—3, S. 429.
- Reuter L.* Das Vorkommen von Laktobazillen in Lebensmittel und ihr Verhalten im menschlichen Intestinaltrakt.—«Zbl. Bakt., I Orig.», 1965, Bd 197, H. 1, S. 468.
- Ricosse J., Pico J.* Résultats d'une étude des entérobactéries de la flore intestinale chez les amibiens.—«Méd. trop.», 1968, v. 28, N 6, p. 786.
- Rissing J., Crowder J., Smith J.* Detection of *Bacteroides fragilis* infection by precipitin antibody.—«J. Inf. Dis.», 1974, v. 130, N 1, p. 70.
- Rosebury T.* Microorganisms indigenous to man. N. Y., 1962.
- Sacquet T., Reibaud P., Garnier J.* Etude comparée de la microflora de l'estomac du rat — «Holoxénique» (conventionnelle) et "de ses modifications à la suite de diverses interventions chirurgicales: anse avengle, jejunale, déviations biliaires". «Ann. Inst. Past.», 1971, v. 120, N 4, p. 501.
- Savage D.* Survival on mucosa epithelia, epithelial penetration and growth in tissues of pathogenic bacteria. in Microbial pathogenicity in man and animals.—«Univ. Press Cambridge», 1972, N 22, p. 25.
- Savage D., Dubos R.* The gastrointestinal epithelium and its autochthonous bacterial flora.—«J. exp. Med.», 1968, v. 127, N 1, p. 67.
- Schaedler R., Dubos R.* The fecal flora of strains of mice. Its bearing on the susceptibility to endotoxin.—«J. exp. Med.», 1962, v. 115, p. 1149.
- Schneider H., Formal S., Baron L.* Experimental genetic recombination in vivo between *Escherichia coli* and *S. typhimurium*.—«J. exp. Med.», 1961, v. 114, N 1, p. 141.
- Shadony S., Ginsberg M., Zeiger E.* Evaluation of a patient isolator system.—«Arch. Envir. Health», 1965, N 11, p. 191.
- Shiner M., Waters T., Gray A.* Culture studies of the gastrointestinal tract with a newly devised capsule.—«Gastroenterology», 1963, v. 45, N 5, p. 625.
- Silverblatt F.* Host—parasite interactions in the rat renal pelvis. A possible role for pili in the pathogenesis of pyelonephritis.—«J. Exptl. Med.», 1974, v. 140, N 6, p. 1696.
- Smith R.* The biliary excretion and enterohepatic circulation of drugs and other organic compounds.—«Pres. Drug. Res.», 1966, N 9, p. 299.
- Smith H.* Transfer of antibiotic resistances from animal and human strains of *E. coli* to resident strains of *E. coli* in the alimentary tract of man.—«Lancet», 1969, v. 1, N 7177, p. 1037.
- Smith H.* A search for transmissible plasmids among strains of *E. coli*.—«J. general Microbiol.», 1967, v. 47, N 2, p. 153.
- Smith H., Halls.* The transmission of a plasmid from *E. coli* that controls haemolysis to *S. typhimurium*.—«J. gen. Microbiol.», 1967, v. 47, N 2, p. 153.
- Smith H., Lingood M.* Observations on the properties of the K88, Hly and Enterotoxin genes in the porcine diarrhoea.—«J. gen. Microbiol.», 1967, v. 47, N 2, p. 153.
- Stanley V., Hurley R.* The role of macrophages in the pathogenesis of mouse peritoneal macrophages.—«J. Pathol.», 1969, v. 97, N 2, p. 357.
- Stenzel W.* Untersuchungen über die Hybridisierung zwischen *E. coli*

- und *Shigella* in vivo.—«Arch. Hyg. Bakt.», 1963, Bd 147, H. 6, S. 444.
- Stechmann A., Berger U.* Über einige Veränderungen der Mundflora im Alter.—«Z. Hyg. Infekt-Kr.», 1964, Bd 150, H. 1, S. 18.
- Steward M.* Resistance of rabbit secretory IgA to proteolysis.—«Bioch. Biophys. Acta», 1971, v. 236, p. 440.
- Sutter V., Foecking F.* Biochemical characteristics of lactosefermenting *Proteus rettgeri* from clinical specimens.—«J. Bact.», 1962, v. 83, p. 933.
- Tabaqchali S., Okubadejo O., Neale G.* Influence of abnormal bacterial flora on small intestinal function.—«Proc. Roy. Soc. Med.», 1966, v. 59, N 12, p. 1244.
- Takacs S., Biró Z.* *Proteus* és *Pseudomonas* okozta vizjárvány.—«Egészségtudomány», 1964, v. 8, N 4, p. 366.
- Taylor G., Henney M., Ellis W.* Changes in the fungal autoflora of Apollo astronauts.—«App. Microbiol.», 1973, v. 26, N 5, p. 804.
- Tenenbaum M., Warner I.* *Lactobacillus casei* endocarditis. «Ann. Intern. Med.», 1975, v. 82, N. 4, p. 539.
- Untermann F.* Zum Vorkommen von enterotoxinbildenden Staphylokokken bei Menschen.—«Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. A.», 1972, Bd 222, N 1, S. 18.
- Vaněček K., Kaigl C.* (Ванечек К., Кайгл С.) Заболевание поносом у детей в Ю. Тунисе.—«Ж. гиг., эпид., микроб. и имм.», Прага, 1971, v. 15, N 3, c. 285.
- Vellandopillai T.* Transduction in vivo.—«Z. Hyg.», 1960, 146, p. 470.
- Voisin C., Wattel F., Martin G.* Les infections bronchopulmonaires, a. *Moraxella*.—«Lille méd.», 1973, v. 18, N 8, p. 927.
- Waaij van der D., Sturm C.* The production of «bacteria-free» mice. Relationship between fecal flora and bacterial population of the skin.—«Ant. van Leeuwenhoek J.», 1971, v. 37, N 2, p. 139.
- Walton R.* In vivo transfer of infectious drug resistance.—«Nature», 1966, v. 211, N 5046, p. 312.
- Washington J., Martin W., Spiekerman R.* Brain abscess with *Corynebacterium hemolyticum*. Report of a case.—«Am. J. clin. Path.», 1971, v. 56, N 2, p. 212.
- Watanabe T.* Transferable antibiotic resistance in Enterobacteriaceae; relationship to the problems of treatment and control of coliform enteritis.—«Ann. N.Y. Acad. Sci.», 1971, N 176, p. 371.
- Weiser J.* How does the large intestine influence its bacterial flora?—«J. exp. Med. Surg.», 1965, v. 23, N 2. 3, p. 248.
- Werner H.* Untersuchungen über die gramnegativen anaeroben sporenlösen Stäbchen Bakterien des Menschen. Habilitationsschrift. Bonn, 1966.
- Werner H.* Differentiation and medical importance of Saccharolytic intestinal bacteroides.—«Arzneimittel-Forsch», 1974, v. 24, H. 3, S. 340.
- Werner H., Reichertz C., Schröter G.* Der Bacteroides-Anteil der menschlichen Darmflora.—«Zbl. Bakt., I. Abt. Orig.», 1970, Bd 212, H. 2—4, S. 530.
- Werner H., Rintelen G.* Untersuchungen über die Konstanz der Kohlenhydratpactung bei interstinalen Bacteroides (*Eggerthella*).—«Zbl. Bakt., I. Abt. Orig.», 1968, Bd 208, N 4, S. 521.
- Wiedemann B., Knothe H.* Die Persistenz von R Faktoren in der

- flussbarkeit der menschlichen Magen und Darmflora unter besondere Berücksichtigung der Laktobazillen.—«Ernährungsforschung», 1965, Bd 10, H. 2—3, S. 429.
- Reuter L.* Das Vorkommen von Laktobazillen in Lebensmittel und ihr Verhalten im menschlichen Intestinaltrakt.—«Zbl. Bakt., I Orig.», 1965, Bd 197, H. 1, S. 468.
- Ricosse J., Pico J.* Résultats d'une étude des entérobactéries de la flore intestinale chez les amibiens.—«Méd. trop.», 1968, v. 28, N 6, p. 786.
- Rissing J., Crowder J., Smith J.* Detection of Bacteroides fragilis infection by precipitin antibody.—«J. Inf. Dis.», 1974, v. 130, N 1, p. 70.
- Rosebury T.* Microorganisms indigenous to man. N. Y., 1962.
- Sacquet T., Reibaud P., Garnier J.* Etude comparée de la microflora de l'estomac du rat — «Holoxénique» (conventionnelle) et "de ses modifications à la suite de diverses interventions chirurgicales: anse avengle, jejunale, déviations biliaires". «Ann. Inst. Past.», 1971, v. 120, N 4, p. 501.
- Savage D.* Survival on mucosa epithelia, epithelial penetration and growth in tissues of pathogenic bacteria. in Microbial pathogenicity in man and animals.—«Univ. Press Cambridge», 1972, N 22, p. 25.
- Savage D., Dubos R.* The gastrointestinal epithelium and its autochthonous bacterial flora.—«J. exp. Med.», 1968, v. 127, N 1, p. 67.
- Schaedler R., Dubos R.* The fecal flora of strains of mice. Its bearing on the susceptibility to endotoxin.—«J. exp. Med.», 1962, v. 115, p. 1149.
- Schneider H., Formal S., Baron L.* Experimental genetic recombination in vivo between Escherichia coli and S. typhimurium.—«J. exp. Med.», 1961, v. 114, N 1, p. 141.
- Shadony S., Ginsberg M., Zeiger E.* Evaluation of a patient isolator system.—«Arch. Envir. Health», 1965, N 11, p. 191.
- Shiner M., Waters T., Gray A.* Culture studies of the gastrointestinal tract with a newly devised capsule.—«Gastroenterology», 1963, v. 45, N 5, p. 625.
- Silverblatt F.* Host—parasite interactions in the rat renal pelvis. A possible role for pili in the pathogenesis of pyelonephritis.—«J. Exptl. Med.», 1974, v. 140, N 6, p. 1696.
- Smith R.* The biliary excretion and enterohepatic circulation of drugs and other organic compounds.—«Pres. Drug. Res.», 1966, N 9, p. 299.
- Smith H.* Transfer of antibiotic resistance from animal and human strains of E. coli to resident E. coli in the alimentary tract of man.—«Lancet», 1969, v. 1, N 7607, p. 1174.
- Smith H.* A search for transmissible pathogenic characters in invasive strains of E. coli «J. general Microbiol.», 1974, v. 83, N 1, p. 95.
- Smith H., Halls.* The transmissible nature of the genetic factor in E. coli that controls haemolysin production.—«J. gen. Microbiol.», 1967, v. 47, N 2, p. 153.
- Smith H., Lingood M.* Observations on the pathogenic properties of the K88, Hly and Ent plasmids of E. coli with particular reference to porcine diarrhea.—«J. Med. Microbiol.», 1971, N 4, p. 467.
- Stanley V., Hurley R.* The growth of Candida species in cultures of mouse peritoneal macrophages.—«J. Pathol.», 1969, v. 97, N 2, p. 357.
- Stenzel W.* Untersuchungen über die Hybridisierung zwischen E. coli

- und *Shigella* in vivo.—«Arch. Hyg. Bakt.», 1963, Bd 147, H. 6, S. 444.
- Stechmann A., Berger U.* Über einige Veränderungen der Mundflora im Alter.—«Z. Hyg. Infekt-Kr.», 1964, Bd 150, H. 1, S. 18.
- Steward M.* Resistance of rabbit secretory IgA to proteolysis.—«Bioch. Biophys. Acta», 1971, v. 236, p. 440.
- Sutter V., Foeking F.* Biochemical characteristics of lactosefermenting *Proteus rettgeri* from clinical specimens.—«J. Bact.», 1962, v. 83, p. 933.
- Tabaqchali S., Okubadejo O., Neale G.* Influence of abnormal bacterial flora on small intestinal function.—«Proc. Roy. Soc. Med.», 1966, v. 59, N 12, p. 1244.
- Takacs S., Biró Z.* *Proteus* és *Pseudomonas* okozta vizjárdvány.—«Egészségtudomány», 1964, v. 8, N 4, p. 366.
- Taylor G., Henney M., Ellis W.* Changes in the fungal autoflora of Apollo astronauts.—«App. Microbiol.», 1973, v. 26, N 5, p. 804.
- Tenenbaum M., Warner I.* *Lactobacillus casei* endocarditis. «Ann. Intern. Med.», 1975, v. 82, N. 4, p. 539.
- Untermann F.* Zum Vorkommen von enterotoxinbildenden Staphylokokken bei Menschen.—«Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. A.», 1972, Bd 222, N 1, S. 18.
- Vaněček K., Kaigl C. (Ванечек К., Кајгл С.)* Заболевание поносом у детей в Ю. Тунисе.—«Ж. гиг., эпид., микроб. и имм.», Прага, 1971, v. 15, N 3, c. 285.
- Vellandopillai T.* Transduction in vivo.—«Z. Hyg.», 1960, 146, p. 470.
- Voisin C., Wattel F., Martin G.* Les infections bronchopulmonaires. a. *Moraxella*.—«Lille méd.», 1973, v. 18, N 8, p. 927.
- Waaij van der D., Sturm C.* The production of «bacteria-free» mice. Relationship between fecal flora and bacterial population of the skin.—«Ant. van Leeuwenhoek J.», 1971, v. 37, N 2, p. 139.
- Walton R.* In vivo transfer of infectious drug resistance.—«Nature», 1966, v. 211, N 5046, p. 312.
- Washington J., Martin W., Spiekerman R.* Brain abscess with *Corynebacterium hemolyticum*. Report of a case.—«Am. J. clin. Path.», 1971, v. 56, N 2, p. 212.
- Watanabe T.* Transferable antibiotic resistance in Enterobacteriaceae; relationship to the problems of treatment and control of coliform enteritis.—«Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1971, N 176, p. 371.
- Weiser J.* How does the large intestine influence its bacterial flora? —«J. exp. Med. Surg.», 1965, v. 23, N 2. 3, p. 248.
- Werner H.* Untersuchungen über die gramnegativen anaeroben sporenlösen Stäbchen Bakterien des Menschen. Habilitationsschrift. Bonn, 1966.
- Werner H.* Differentiation and medical importance of Saccharolytic intestinal bacteroides.—«Arzneimittel-Forsch», 1974, v. 24, H. 3, S. 340.
- Werner H., Reichertz C., Schröter G.* Der Bacteroides-Anteil der menschlichen Darmflora.—«Zbl. Bakt., I. Abt. Orig.», 1970, Bd 212, H. 2—4, S. 530.
- Werner H., Rintelen G.* Untersuchungen über die Konstanz der Kohlenhydratspaltung bei interstinalen Bacteroides (*Eggerthella*). —«Zbl. Bakt., I. Abt. Orig.», 1968, Bd 208, N 4, S. 521.
- Wiedemann B., Knothe H.* Die Persistenz von R Faktoren in der

- menschlichen Darmflora.—«Zbl. Bakt., I. Abt. Orig.», 1968, Bd 208, N 1/2, S. 177.
- Williams R.* Bacteriological survey in Antarctica.—«Brit. Antarct. Survey Bull.», 1969, N 19, p. 97.
- Williams R., Gibbons R.* Inhibition of streptococcal attachment to receptors on human buccal epithelial cells by antigenically similar salivary glycoproteins. «Inf. Immun.», 1975, v. 11, N. 4, p. 711.
- Wistreich G., Baker R.* The presence of fimbriae (pili) on three species of *Neisseria*.—«J. gen. Microbiol.», 1971, v. 65, p. 167.
- Wostmann B., Knight P., Reeley Z.* Metabolism and function of thiamine and naphthoquinones in germfree and conventional rats.—«Fed. Proc.», 1963, N 22, p. 120.
- Young R., Bennett J., Geelhoed G.* Fungemia with compromised host resistance.—«Ann Intern. Med.», 1974, v. 80, N 5, p. 605.
- Zawodsky L.* Eubiose—Dysbiose.—«Wien. med. Wschr.», 1966, Bd 116, N 49, S. 1089.
- Zeldow B.* Studies on antibacterial action of human saliva. II. Observations of mode of action of *Lactobacillus bactericiden*.—«J. Dent. Res.», 1961, v. 40, p. 446.
- Zenker B.* Infektionen mit *Bact. pyocyaneum* in der orthopädischen Chirurgie und ihre Behandlung.—«Z. Orthop.», 1972, Bd 110, H. 5, S. 610.
- Zubrycki L., Spaulding E.* Studies on the stability of the normal human fecal flora.—«J. Bact.», 1962, v. 83, v. 5, p. 968.

PETROVSKAYA V. G., MARKO O. P. Microflora of Man in Normal and Pathological States.

The book summarizes and analyses the current data on composition of the so-called normal flora in man and its role in physiology of the macroorganism. In the latter case there were also analysed results of the experiments on sterile animals (gnotobionts). Dynamics of populating the organism, sterile at the moment of birth, by representative of the normal flora and interaction of the latter at the metabolic (symbiosis, antagonism) and genetic levels are considered. Changes in microflora in «extreme» conditions of existence and under the effect of other unfavourable factors (antibiotics, irradiation) are analysed. Results of the many-year observations of the authors on changes in microflora in nonspecific diseases of the gastrointestinal tract and characteristics of the flora in each of its divisions are presented. Special chapter is devoted to an important problem — the role of representatives of the normal flora in human pathology and to potential factors responsible for pathogenicity of the latter.

The notion of disbacteriosis and principles of its treatment are set forth.

In conclusion, the importance of further research into the problem in question with due account of the significance of microflora both in physiology and pathology of the macroorganism is emphasized.

The book is intended for microbiologists, immunologists, clinicians and epidemiologists.

The book is published in Russian.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Введение	5
Глава I. Нормальная микрофлора макроорганизма и ее роль в жизнедеятельности хозяина	8
1. Нормальная микрофлора человека и животных	8
Общие положения	8
Взаимосвязь и взаимозависимость организма и его микрофлоры	14
Характеристика нормальной микрофлоры различных областей тела человека	22
2. Физиологические функции нормальной кишечной микрофлоры	27
Роль нормальной кишечной микрофлоры в процессах пищеварения	28
Роль нормальной микрофлоры кишечника в синтезе витаминов	30
Роль нормальной микрофлоры в создании общего иммунитета	33
3. Проблемы взаимодействия бактерий в условиях микробного ценоза	39
Синергизм и антагонизм	39
Генетический обмен	52
Глава II. Микрофлора желудочно-кишечного тракта здорового человека	71
1. Микрофлора проксимального отдела желудочно-кишечного тракта	71
Микрофлора полости рта	71
Микрофлора желудка	73
Микрофлора тощей кишки	74
2. Микрофлора дистального отдела желудочно-кишечного тракта	78
Микрофлора подвздошной кишки	78
Микрофлора содержимого толстой кишки и фекалий	80
Глава III. Изменения микрофлоры организма под влиянием различных неблагоприятных воздействий	104
1. Изменения микрофлоры в «экстремальных» условиях	105
2. Изменения микрофлоры после воздействия радиации	111
3. Изменения кишечной микрофлоры под влиянием антибиотиков и других антибактериальных препаратов	118
Изменения микрофлоры человека при длительном контакте с антибиотиками	120
Изменения кишечной микрофлоры при использовании анти-	

биотиков в период подготовки к операции	122
Изменения кишечной микрофлоры при антибиотикотерапии	124
Глава IV. Характеристика микрофлоры желудочно-кишечного тракта при воспалительных неинфекционных заболеваниях кишечника	131
1. Краткая клиническая характеристика неинфекционных воспалительных заболеваний кишечника (А. С. Бронштейн и М. Х. Левитан)	132
2. Изменения микрофлоры содержимого толстой кишки (микрофлора фекалий)	141
Микрофлора кишечника при различном клиническом течении неспецифического язвенного колита при различных топографо-анатомических формах заболевания	151
3. Характеристика микрофлоры тонкой кишки и желудка	156
4. Представители нормальной микрофлоры как этиологические факторы при различных заболеваниях человека	166
5. Дисбактериоз и принципы его лечения	189
Заключение	203
Приложение. Методика бактериологического посева фекалий человека для количественного учета микроорганизмов кишечной флоры	208
Литература	214

Петровская Валентина Георгиевна
Марко Ольга Петровна
МИКРОФЛОРА ЧЕЛОВЕКА В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

Редактор *М. И. Игнатъев*
Художественный редактор *Т. М. Смага*
Корректор *А. К. Баскакова*
Техн. редактор *В. И. Табенская*
Обложка художника *И. М. Ивановой*

Сдано в набор 12/XII 1975 г. Подписано к печати
24/V 1976 г. Формат бумаги 84×108¹/₃₂. 7,25 печ. л.
(условных 12,18 л.) 13,11 уч.-изд. л. Бум. тип. № 2.
Тираж 7000 экз. МН—72. Цена 1 р.

Издательство «Медицина», Москва,
Петроверигский пер., 6/8.
Заказ 282. Типография издательства «Волгоград-
ская правда», г. Волгоград, Привокзальная
площадь.