

Биологические свойства лактобацилл

Глушанова Н.А.

Biological properties of lactobacillus

Glushanova N.A.

Государственный институт усовершенствования врачей, г. Новокузнецк

© Глушанова Н.А.

Лактобациллы являются важным компонентом резидентной микрофлоры человека и животных. Они обладают выраженной антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, а также в отношении других видов и даже родственных штаммов лактобацилл. Лактобациллы оказывают иммуномодулирующее, противоопухолевое действие, снижают содержание холестерина, синтезируют витамины и другие биологически активные субстанции. Наряду с положительным влиянием на здоровье, лактобациллы могут быть причиной заболеваний людей с вторичными иммунодефицитами. В качестве возбудителей зарегистрированы *L. casei* sp. *rhannosus*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. lactis*, *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. salivarius*. Описан синдром гиперлактацидемии у детей при колонизации кишечника *L. fermentum* и *L. buchneri*. Некоторые штаммы *L. buchneri* способны синтезировать гистамин, который может служить причиной пищевого токсикоза. Штаммы лактобацилл, применяемые в качестве пробиотиков для коррекции дисбаланса резидентной микрофлоры, а также в производстве продуктов функционального питания, не должны обладать свойствами, оказывающими негативное воздействие на организм человека.

Ключевые слова: лактобациллы, биологические свойства, влияние на здоровье человека.

Lactobacillus are an important component of the human and animal resident microflora. Lactobacillus possess a pronounced antagonist activity with respect to pathogens and conditionally pathogens as well as to other kinds and even to lactobacillus strains. Lactobacillus have immunomodulatory and antineoplastic effects, decrease cholesterol content and synthesize vitamins and other bioactive substances. Along with the positive effect on the human health lactobacillus may be a reason of diseases of people with secondary immunodeficiency. *L. casei* sp. *rhannosus*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. lactis*, *L. fermentum*, *L. acidophilus* and *L. salivarius* have been registered as causative agents. Hyperlactacidemia syndrome of children during bowels colonization by *L. fermentum* and *L. buchneri* has been described. Some *L. buchneri* strains are able to synthesize histamine that may be a reason of food toxicosis. Lactobacillus strains used as probiotics for correction of resident microflora imbalance as well as in production of functional foods, should not possess the properties, negatively affecting a human organism.

Key words: lactobacillus, biological properties, effect on a human health.

УДК 576.852.24

Лактобациллы представляют собой микроорганизмы, широко распространенные в окружающей среде. Они обладают высокой биологической и функциональной активностью, что определяет их практическое использование в качестве пробиотиков и в производстве пищевых продуктов [8, 14, 33, 39].

Молочнокислые бактерии являются важной составляющей нормальной микрофлоры пищеварительного и генитального тракта млекопи-

тающих [8]. Они входят в состав резидентной микрофлоры полости рта. Их количественное содержание в полости рта здоровых людей составляет 3—4 Lg КОЕ/мл [10]. По нашим данным [7], содержание резидентных лактобацилл в слюне здоровых людей в возрасте 25—30 лет ($n = 30$) колеблется от 2,3 до 3,3 Lg КОЕ/мл. В количестве 3 Lg КОЕ/мл они обнаруживаются в желудке, в тощей и подвздошной кишках их количество находится в пределах 2—5 Lg КОЕ/мл. Количествен-

ное содержание лактобацилл в фекалиях человека мало зависит от возраста и составляет в норме 7,7—8,0 Lg КОЕ/г с колебаниями в пределах 6—10 Lg КОЕ/г [8, 20]. Молочнокислые палочки в сочетании с бифидобактериями составляют основное звено микрофлоры кишечника, коррелирующее с феноменом долгожительства у одной из этнических групп населения Кавказа. В этом случае количество лактобацилл с возрастом не уменьшается и сохраняется на высоком уровне даже у лиц старше 95 лет [15]. В толстом кишечнике здоровых взрослых людей наиболее часто встречаются 14 видов этих бактерий, среди них преобладают *L. brevis* (28%), *L. plantarum* (19%), *L. acidophilus* (12%), *L. cellobiosus* (9,5%), *L. casei* (9,5%) [1, 8, 79]. Молочнокислые бактерии являются доминирующим родом микроорганизмов влагалищной среды (95—98%) [17, 27]. Сведения об их видовом составе противоречивы. Во влагалище обнаруживают более 10 видов лактобацилл, но при этом не удается определить ни одного вида, который присутствовал бы у всех женщин [17, 75]. Из вагинального содержимого выделяют *L. fermentum* [60, 88, 89], *L. acidophilus* [89], *L. gasseri*, *L. crispatus*, *L. jensenii* [60, 89], *L. plantarum* [88], *L. cellobiosis* [89]. По данным большинства исследователей, преобладающим видом является *L. acidophilus* [27]. Установлены изменения количества вагинальных молочнокислых бактерий в зависимости от содержания гормонов в разные фазы овуляторного цикла, отмечено снижение их содержания во время менструации [64, 74]. Показано, что во время беременности под влиянием гормонов желтого тела в слизистой оболочке создаются благоприятные условия для жизнедеятельности лактобацилл. В результате с увеличением сроков беременности количество их увеличивается [11, 13, 61].

Лактобациллы — микроаэрофильные, грамположительные бактерии, не образующие спор и не продуцирующие каталазу. На основании продукции углекислоты из глюкозы, потребности в тиамине, ферментации фруктозы и продукции фруктозодифосфатаальдозазы они делятся на две группы: гомо- и гетероферментативные. Вопросы номенклатуры и таксономии бактерий рода *Lacto-*

bacillus до настоящего времени окончательно не решены [8]. Лактобациллы входят в группу молочнокислых микроорганизмов, включающую представителей 11 родов: *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Camobacterium*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Pediococcus*, *Tetragenococcus*, *Vagococcus*, *Oenococcus*, *Weissella* [10]. Род *Lactobacillus* объединяет 56 видов, из которых 5 подразделяют на два и более подвидов [8]. На основании результатов исследований нуклеотидных последовательностей 16S rRNA представители этого рода распределяются на три филогенетические группы: *L. delbrueskii*, *L. casei-Pediococcus*, *Leuconostoc*. Представители рода рассматриваются на уровне семейства — *Lactobacillaceae comb. nov.* В составе семейства рассматривают три нуклеотидные группы: I (31—39% GC), II (40—46% GC), III (47—53% GC). В соответствии с тремя нуклеотидными группами эти бактерии рекласифицируются на три рода: первый — с типовым видом *L. acidophilus* (32—37% GC), второй — с типовым видом *L. casei* (45—47% GC), третий — с типовым видом *L. delbrueskii* (49—53% GC) [5, 10]. В настоящее время ни одна из известных таксономических схем не получила общего признания, поэтому единая классификация лактобацилл в нашей стране не принята. Дифференциация видов рода *Lactobacillus* представляет значительные трудности и в практических лабораториях нашей страны не осуществляется. За рубежом для ускоренной идентификации группы молочнокислых бактерий используются диагностические системы разового пользования: API 50CH (L) [53], API 50L [66].

Одним из наиболее известных биологических свойств лактобацилл является выраженная способность к продукции молочной кислоты [28]. Установлено, что активность кислотообразования зависит от состава питательной среды и условий культивирования [42]. Считают, что только L(+)-изомер молочной кислоты является биологически активной формой, которая быстро и целиком утилизируется организмом человека [51]. Антагонизм молочнокислых бактерий в отношении микроорганизмов обусловлен образованием молочной кислоты, продукцией других антимикробных и антибиотикоподобных субстанций: лизоцима [22,

26], перекиси водорода [22, 48], бактериоцинов (лактацинов) [31, 40, 41, 49, 65, 87], короткоцепочечных жирных кислот [84], диацетила [63]. Активное кислотообразование рассматривается как один из важных факторов антагонизма в отношении других видов микробов [31]. Однако при изучении динамики кислотности содержимого толстой кишки на фоне обильного приема ацидофильного молока оказалось, что выявляемые сдвиги pH находились в весьма ограниченных пределах (0,3—0,8 при исходном уровне 7,3), что не согласовывалось с объяснением механизма антагонистического действия лактобацилл, связанным исключительно с закислением среды. Установлено, что прямое введение молочной кислоты в полость толстой кишки не обеспечивает освобождения от условно-патогенных микроорганизмов [10, 14]. В некоторых работах отмечено отсутствие параллелизма между интенсивностью кислотообразования и антагонистической активностью лактобацилл [30, 46, 56, 69, 86]. В связи с этим образование молочной кислоты не расценивается как единственный критерий их антагонистической активности [31]. Среди антагонистически активных штаммов бактерий встречаются слабые кислотообразователи, а культуры с выраженным кислотообразованием могут проявлять себя как слабые антагонисты [10].

Важную роль в механизмах антимикробной и вирулицидной активности лактобацилл играет их способность к продукции перекиси водорода [22]. Так, выявлено вирусоцидное действие ацидофильных лактобацилл в отношении вируса иммунодефицита человека (HIV типа I) [8]. Молочно-кислые бактерии, способные к продукции перекиси водорода, проявляют антибактериальную активность в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (сальмонелл, эшерихий, псевдомонад) [44, 59]. Проявление бактерицидного действия перекиси водорода в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, например против стафилококков и псевдомонад, обуславливают сильным окислительным действием в отношении структуры белковых молекул микроорганизмов [78]. Способность лактобацилл к продукции перекиси водорода расценивается как преобладающий фактор в меха-

низме проявления антагонистической активности по сравнению с действием органических кислот [48].

Бактерии рода *Lactobacillus*, наиболее часто встречающиеся в микрофлоре человека, обладают устойчивостью к действию лизоцима, а некоторые штаммы *L. fermentum* даже продуцируют лизоцим, что в сочетании с лизоцимом слизистой оболочки кишечника способствует устойчивости последней к действию патогенной микрофлоры [22, 26, 67, 77].

Отдельные виды лактобацилл продуцируют диацетил, который при низком значении pH среды задерживает скорость роста кишечных палочек, микобактерий туберкулеза, некоторых грамположительных бактерий [63].

Молочнокислые палочки проявляют нитрит-редуктазную активность, а гомоферментативные штаммы устойчивы к концентрации нитритов до 200 мкг/мл [52]. Наряду с кишечными палочками, лактококками, бифидобактериями и другими молочнокислыми бактериями резидентной кишечной микрофлоры, лактобациллы обладают способностью связывать гетероциклические амины, образующиеся при термической обработке продуктов [10, 76].

Внимание исследователей привлекает противоопухолевая активность лактобацилл, которую связывают со способностью ингибировать образование канцерогенов и инактивировать фекальные бактериальные энзимы, конвертирующие проканцерогены, β -гиалуронидазы, азоредуктазы, нитроредуктазы, β -глюкозидазы, β -глюкуронидазы [10]. Механизм противоопухолевой активности в определенной мере связывают с их способностью продуцировать гликопептиды, ферменты, бактериоцины, которые повышают функциональную активность мононуклеарных фагоцитов, стимулируют иммунную систему макроорганизма [10, 54]. Возможно, это обусловлено полисахаридами клеточной стенки лактобацилл и выделяемыми во внешнюю среду полисахаридами [10, 77]. Так, был обнаружен высокий противоопухолевый эффект пептидогликана клеточной стенки *L. bulgaricus* [47, 73]. Противоопухолевый препарат «Бластолизин», получаемый из клеточной стенки *L. bulgaricus*, содержит адгезивные компо-

ненты, способен неспецифически стимулировать иммуногенез, влияет на содержание лизоцима в сыворотке крови. Кроме *L. bulgaricus*, противоопухолевая активность выявлена у *L. acidophilus* и *L. casei* [10]. Доказана способность *L. acidophilus* подавлять рост опухоли у мышей, зараженных внутрибрюшинно клетками асцита [55]. Противоопухолевый эффект отмечен при энтеральном введении не только метаболитов лактобацилл, но и неповрежденных клеток живых или убитых культур и их фрагментов [36].

Считают, что фактором риска развития рака прямой кишки является повышенный уровень растворимых желчных кислот в фекалиях [10]. Известно участие лактобацилл в биотрансформации

Имеются многочисленные сведения о способности лактобацилл к влиянию на систему иммунитета, которое проявляется в стимуляции фагоцитарной активности нейтрофилов, макрофагов, синтеза иммуноглобулинов, образования интерферонов, интерлейкинов и фактора некроза опухолей [10, 32, 70, 83]. Представители рода *Lactobacillus* стимулируют подавленную иммунную систему и не влияют на иммунную систему, находящуюся в нормальном состоянии [24]. Они способны стимулировать систему перитонеальных макрофагов, активировать клетки и структуры, связанные с морфологическим субстратом клеточного иммунитета [22, 81]. Назначение детям с дефицитом секреторного иммуноглобулина А пробиотиков на основе молочнокислых бактерий способствует регуляции системы местного иммунитета и ферментативных функций слизистых желудочно-кишечного тракта [25]. Показано, что убитые штаммы *L. acidophilus* «Solco» стимулируют систему мононуклеарных фагоцитов и Ig-продуцентов кишечника [29].

Молочнокислые палочки принимают участие в формировании колонизационной резистентности [21, 22, 57]. Они обладают способностью блокировать рецепторы клеток слизистых оболочек макроорганизма, препятствуя адгезии патогенных микроорганизмов [22]. Лактобациллы проявляют выраженную антагонистическую активность в отношении широкого круга аэробных и факультативно-анаэробных грамотрицательных и грамположительных бактерий, а также некоторых обли-

желчных кислот и стероидных гормонов, щавелевой кислоты, контроле уровня сывороточного холестерина и сахара крови [8, 10, 45, 71, 82]. Установлено, что *L. acidophilus* способны частично ассимилировать холестерин, вводимый с пищей, и понижать его уровень в сыворотке крови свиней [50]. *L. acidophilus* снижали на 30—80% уровень холестерина *in vitro* в жидкой среде, содержащей 0,2—0,4% желчи [58]. Энтеральное введение молочнокислых палочек способствовало не только снижению количества растворимых желчных кислот в фекалиях, но и нейтрализации канцерогенных нитрозаминов [43, 76, 80].

гатно-анаэробных микроорганизмов. Спектр угнетающей активности продуктов метаболизма молочнокислых микроорганизмов включает сальмонеллы, шигеллы, клостридии, псевдомонады, стафилококки, стрептококки, листерии, некоторые виды грибов [10, 21, 22]. Наиболее выражена эта активность у представителей видов *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. fermentii*, *L. buchneri* [31]. Установлено, что клинические штаммы этих бактерий продуцируют ингибиторы трипсина и протеаз — протеолитических ферментов *Pseudomonas aeruginosa*, что обеспечивает защитное действие макроорганизма [12].

Доказано антагонистическое действие *L. acidophilus* на холерные вибрионы [19]. Штамм *L. xylois* способен подавлять рост *Vibrio parahaemolyticus* и типичной сапрофитной рыбной флоры. *L. acidophilus* и *L. bulgaricus* обладают высокими бактерицидными свойствами в отношении возбудителя сибирской язвы [38]. Выявлено подавление роста уропатогенных штаммов кишечной палочки в присутствии *L. casei*. В отношении клинических культур *Helicobacter pylori* наибольшей антагонистической активностью обладают штаммы *L. casei* 925 и *L. fermentum* BL-96, несколько менее активны *L. plantarum* 8 RA-3 и *L. lactis* 902 В 5 [2]. Лактобациллы оказывают антагонистическое действие не только по отношению к микроорганизмам других семейств и родов [56], они способны подавлять развитие бактерий, относящихся к другим видам [6, 40, 41] и даже штаммам [49].

Многие молочнокислые палочки чувствительны к пенициллину, ампициллину, канамицину, эритромицину, рифампицину и левомицетину, а устойчивы к полимиксину, гентамицину, неомицину и мономицину, тетрациклину, налидиксовой кислоте, котримоксазолу, сульфаниламидным препаратам [4, 23, 30, 72, 88]. *L. acidophilus*, в отличие от других видов, проявляет чувствительность к ванкомицину и ристомоцину [22, 68]. Лактобациллы, используемые в производстве отечественного лактобактерина, обладают хромосомной устойчивостью к целому ряду антибиотиков. Плазмидной ДНК, опасной для распространения антибиотикоустойчивости среди других бактерий, они не содержат, что делает возможным их широкое лечебно-профилактическое использование [4]. У лактобацилл распространены плазмиды с малыми молекулярными массами (менее 10 МД). Все плазмиды из *L. acidophilus* имеют молекулярную массу менее 5 МД. Считают, что такие плазмиды не способны к самостоятельному переносу, к тому же у лактобацилл отсутствуют половые ворсинки [35].

Молочнокислые бактерии, подобно другим микроорганизмам, способны и к комменсализму. Установлено, что они стимулируют размножение и кислотообразование бифидобактерий [37]. Лактобациллы синтезируют витамины. Показано, что неслизистые формы молочнокислых бактерий йогурта обогащают молочнокислый продукт рибофлавином на 50—61%, фолиевой кислотой на 67—85,5%, биотином на 5—20% [9].

Пробиотические молочнокислые палочки находят широкое применение для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний у человека и животных [8, 10, 33]. Среди многочисленных видов лактобацилл, применяемых в производстве лечебно-профилактических пищевых продуктов и иммунобиологических препаратов, ведущая роль принадлежит виду *L. acidophilus* [8, 10]. Любые проявления дисбактериоза у человека обязательно затрагивают данный вид лактобацилл [8]. *L. acidophilus* представляют собой группу, включающую 6 различных видов (*L. acidophilus*, *L. crispatus*, *L. amilovor*, *L. gallinarum*, *L. gasser*, *L. johnsonii*). Ацидофильные палочки в виде живых или убитых

бактерий, аутолизатов, бесклеточных продуктов метаболизма, экстрактов и других форм широко используются для профилактики и лечения больных с острыми и хроническими заболеваниями пищеварительного тракта, воспалительными процессами дыхательных путей, мочеполовой системы. Штаммы этого вида лактобацилл применяют в качестве антиоксидантов и средств, способных понижать липидную пероксидазу [8]. Ацидофильные палочки в виде монокультур или в комплексе с бифидобактериями вводят в состав биологически активных препаратов и пищевых добавок (Acicur, Biolactyl, Lactobacil, Ribolac, Linex, Proflor, Omniflora, Zyma, Synerlac, Ortobacter, ацилакт, наринэ), а также многочисленных молочнокислых продуктов моновидового или комбинированного состава [8]. Из других видов лактобацилл в качестве пробиотических используются *L. delbrueckii* (нормофлора, гастрофарм, биолактив, лактинекс), *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. plantarum*, *L. casei*. В нашей стране наибольшее распространение получили пробиотики на основе *L. plantarum* 8РАЗ и *L. fermentum* 90-TC4 [8], *L. acidophilus* 317/402 [6, 9, 28].

Безопасность молочнокислых бактерий для здоровья человека в настоящее время является хорошо установленным фактом. Однако в редких случаях, в основном у лиц с вторичными иммунодефицитами, лактобациллы индигенной микрофлоры способны вызывать локальные и генерализованные инфекции [3, 8, 33]. Представители рода *Lactobacillus* могут служить причиной развития гнойно-воспалительных процессов, эндокардитов, септицемии, пневмонии, менингита, уроинфекций. В качестве этиологических факторов зарегистрированы *L. casei* sp. *rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. lactis*, *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. salivarius*, изолированные при различных патологических состояниях, часто локальных [8, 33, 34, 72]. Отношение к фактам выделения лактобацилл при различной патологии неоднозначно. Так, по данным R.N. Husni et al. [62], можно сделать вывод, что из 45 случаев выделения их из крови, бактериемия лактобациллярной этиологии развивалась только у пациентов с очень тяжелыми, нередко фатальными заболеваниями. В качестве возбудителей септических

эндокардитов наиболее часто обнаруживают *L. casei* sp. *rhamnosus* или *L. plantarum*, возбудителей пневмоний — *L. brevis*, *L. lactis*, *L. fermentum* [33]. Известно о развитии D-лактацидоза у больных с кишечными анастомозами и укороченным тонким кишечником [8]. Имеются сведения о способности лактобацилл, выделенных из пищевых продуктов, к продукции гистамина. Некоторые гистаминпродуцирующие штаммы *L. buchneri*, контаминировавшие швейцарский сыр, явились причиной пищевого отравления [34, 85]. Выраженной гистидиндекарбоксилазной активностью обладают и другие молочнокислые бактерии (*L. bulgaricus*, *L. plantarum*, *Propionibacterium*, *Streptococcus faecium*, *S. mitis*, *Leuconostoc* spp.) [8]. В связи с этим высказаны рекомендации исследовать все штаммы молочнокислых бактерий, используемые в качестве стартерных культур, на способность к продукции гистамина и других аминов [34].

Таким образом, лактобациллы обладают разнообразными биологическими свойствами, активно участвуют в обменных и регуляторных процессах макроорганизма и представляют интерес как объект изучения для разработки пробиотических препаратов, продуктов функционального питания, способов коррекции микробиологических нарушений.

Литература

1. Алешукина А.В. Видовой состав лактобактерий, выделенных от людей с дисбактериозами кишечника // Материалы VIII съезда Всерос. общества эпидемиол., микробиол. и паразитологов. М., 2002. Т. 1. С. 127—128.
2. Баженов Л.Г., Бондаренко В.М., Лыкова Е.А., Огай Д.К. Изучение антагонистического действия лактобацилл на *Helicobacter pylori* // Журн. микробиол. 1997. < 3. С. 89—91.
3. Белобородова Н.В. Дискуссия о бактериемии и сепсисе // Антибиотики и химиотерапия. 2002. < 8. С. 20—28.
4. Блант М.Е., Кирина В.М. Устойчивость к антибиотикам и сульфаниламидам коли- и лактобацилл, используемых для производства бактериальных препаратов // Журн. микробиол. 1978. < 9. С. 52—54.
5. Бондаренко В.М. Классификация бактерий рода *Lactobacillus* // Материалы VIII съезда Всерос. общества эпидемиол., микробиол. и паразитологов. М., 2002. Т. 1. С. 140.
6. Глушанова Н.А. Лактобациллы в исследовании и коррекции резидентной микрофлоры человека: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 1999. 29 с.
7. Глушанова Н.А., Блинов А.И. Исследование резидентной микрофлоры полости рта / Муниципальное здравоохранение в переходный период (проблемы, достижения, перспективы) // Сб. трудов, посвящ. 70-летию юбилею муниципальной клинической больницы < 5 г. Новокузнецка. Новокузнецк, 2000. С. 150—151.
8. Доронин А.Ф., Шендеров Б.А. Функциональное питание. М.: Грантъ, 2002. 296 с.
9. Ерзинкян Л.А., Акопова А.Б., Цибульская М.И., Поморцева Н.В. // Биологический журнал Армении. 1987. Т. 37. С. 847—850.
10. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Под ред Г.Г. Онищенко, В.А. Алешкина, С.С. Афанасьева, В.В. Поспеловой. М.: ГОУ ВУНМЦ Минздрава РФ, 2002. 608 с.
11. Казесалу Р.Х., Микельсаар М.Э. Об анаэробной микрофлоре влагалища беременных в I и II триместрах беременности // Антибиотики и колонизационная резистентность. М., 1990. В. XIX. С. 47—53.
12. Кардашова Е.В., Горская Е.М., Абрамова С.В. Ингибиторы протеолитических ферментов, продуцируемые лактобациллами. Проблемы медицинской биотехнологии и иммунологии инфекционных болезней // Сб. трудов МНИИ им. Г.Н. Габричевского. М., 1996. Т. 2. С. 113—118.
13. Кафарская Л.И. Современные подходы к профилактике и лечению гнойно-септических инфекций у плода и новорожденного: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002. 45 с.
14. Квасников Е.И., Нестеренко О.Л. Молочнокислые бактерии и пути их использования. М.: Наука, 1975. 389 с.
15. Коваленко Н.К. Биология молочнокислых бактерий пищеварительного тракта человека и животных: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Киев, 1991. 29 с.
16. Коршунов В.М., Сменянов В.В., Ефимов Б.А. Рациональные подходы к проблеме коррекции микрофлоры кишечника // Вест. РАМН. 1996. < 2. С. 60—65.
17. Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. Микробиология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах. М.: ВУНМЦ Минздрава РФ, 1999. 80 с.
18. Костюк О.П., Чернышова Л.И., Волоха А.П. Физиологические и терапевтические свойства лактобактерий // Педиатрия. 1998. < 1. С. 71—76.
19. Кругликов В.Д., Богданова Т.Ф. Отбор штаммов лактобацилл, обладающих выраженным антагонистическим действием на холерные вибрионы / Актуальные вопросы микробиологии, лабораторной диагностики и профилактики холеры // Тезисы Всес. научной конф., г. Ростов-на-Дону. 1988. С. 21—23.
20. Леванова Л.Л., Алешкин В.А., Воробьев А.Л. и др. Возрастные особенности микробиоценоза кишечника

- ка у жителей г. Кемерово // Журн. микробиол. 2001. < 3. С. 72—75.
21. Ленцнер А.А. Лактофлора животного организма и ее защитная функция // Теоретич. и практич. проблемы гнотобиологии. М.: Агропромиздат, 1986. С. 195—200.
22. Ленцнер А.А., Ленцнер Х.П., Микельсаар М.Э. и др. Лактофлора и колонизационная резистентность // Антибиотики и медицинская биотехнология. 1987. Т. 32. < 3. С. 173—179.
23. Лихачева А.Ю. Устойчивость к антибактериальным препаратам лактобацилл различного происхождения // Материалы VII съезда Всерос. общества эпидемиол., микробиол. и паразитологов. М., 1997. Т. 2. С. 355—356.
24. Попатина Т.К., Бляхер М.С., Николаенко В.Н. и др. Иммуномодулирующее действие препаратов-эубиотиков // Вестн. РАМН. 1997. < 3. С. 30—34.
25. Лыкова Е.А., Бондаренко В.М., Изачик Ю.А. и др. Коррекция пробиотиками микробиологических и иммунных нарушений при гастродуоденальной патологии у детей // Журн. микробиол. 1996. < 2. С. 88—90.
26. Максимов В.И., Миловзорова Т.А., Молодова Г.А. О специфичности микробных лизоцимов // Успехи биологии и химии. 1988. Т. 29. С. 218—230.
27. Муравьева В.В. Микробиологическая диагностика бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1997. 23 с.
28. Саядян О.Б., Акунц К.Б., Лещенко О.Л. и др.. Использование молочнокислых бактерий для профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний у беременных и родильниц // Акушерство и гинекология. 1984. < 9. С. 53—55.
29. Смянов В.В., Мальцева Н.Н., Bossart W., Коршунов В.М. Влияние *Lactobacillus acidophilus* «SOLCO» на иммунологические показатели totally деконтаминированных мышей в условиях общей гнотобиологической изоляции // Журн. микробиол. 1992. < 11—12. С. 12—15.
30. Тюрин М.В. Антибиотикорезистентность и антагонистическая активность лактобацилл: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1990. 146 с.
31. Тюрин М.В., Шендеров Б.А., Рахимова Н.Г. и др. К механизму антагонистической активности лактобацилл // Журн. микробиол. 1989. < 2. С. 3—8.
32. Цой И.Г., Сапаров А.С., Тимофеева И.К. Иммуностимулирующее действие лактобацилл на цитотоксичность естественных клеток-киллеров и продукцию интерферона // Журн. микробиол. 1994. < 6. С. 112—113.
33. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Пробиотики и функциональное питание. Т. 3: Пробиотики и функциональное питание. М.: Грантъ, 2001. 288 с.
34. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 2: Социально-экологические и клинические последствия дисбаланса микробной экологии человека и животных. М.: Грантъ, 1998. 416 с.
35. Шендеров Б.А., Тюрин М.В. Фаги и плазмиды лактобацилл // Антибиотики и химиотерапия. 1988. < 6. С. 463—468.
36. Шепелева И.Б., Захарова Н.С., Ремова Т.И. и др. Изменение естественного иммунитета мышей при введении бластолизина — глико-пептида клеточной стенки *L. bulgaricus* // Бюлл. exper. биол. 1985. Т. 4. С. 442—446.
37. Эрвольдер Т.М., Гудкова М.Я., Семенова Л.П., Гончарова Г.И. Совместное развитие бифидобактерий и молочнокислых микроорганизмов в молоке // Биологические и физ.-хим. исследования в маслodelии и сыроделии. Углич, 1986. С. 87—91.
38. Ярощук В.А., Буравцева Н.П., Карликанова С.Н. Бактерицидное действие молочнокислых бактерий по отношению к сибиреязвенному микробу / Научно-исследовательский противочум. институт Кавказа и Закавказья. Ставрополь. 1986 // Рук. деп. В ВИНТИ 19.09.1986 г. < 6758-8.
39. Andersson R.E. Characteristics of the bacterial flora isolated during spontaneous lactic acid fermentation of carrots and red beets // Lebensm. -Wiss.+ Technol. 1984. V. 17. < 5. P. 282—286.
40. Andersson R.E., Daeschel M.A. Antibacterial activity of a bacteriocin produced by *Lactobacillus plantarum* // Abstr. Annu. Meet. Amer. Soc. Microbiol. 1987.—87th Annu. Meet. Atlanta. Ga. 1—6 Marth. 1987. Washington. D.C. 1987. P. 280.
41. Andersson R.E., Daeschel M.A., Hassan H.M. Antibacterial activity of plantaricin SIK-83, a bacteriocin produced by *Lactobacillus plantarum* // Biochimie. 1988. V. 70. < 3. P. 381—390.
42. Baintner F., Schmidt I., Szigeti I., Varga I. Die wirkung von Na- und Ca-acrylat auf die milchsäuregärung von buttermitteln mit unterschiedlicher vergärbarkeit // Wirtschaftseig Futter. 1986. Bd. 32. < 1. S. 89—104.
43. Biffi A., Coradini D., Larsen R. et al. Antiproliferative effect of fermented milk on the growth of a human breast cancer cell line // Nutr. Cancer. 1997. < 28. P. 93—99.
44. Bjork L. The lactoperoxidase system // Natural Antimicrobial Systems. IDF- Brussels, 1985. P. 18—30.
45. Brashears M.M., Gilliland S.E., Buck L.M. Bile salt deconjugation and cholesterol removal from media by *Lactobacillus casei* // J. Dairy Science. 1998. V. 36. < 3. P. 281—301.
46. Charteris W.P., Kelly P.M., Morelli L., Collins J.K. Selective detection, enumeration and identification of potentially probiotic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species in mixed bacterial population: a review // Intern. J. Food Microbiol. 1997. V. 35. < 1. P. 1—27.
47. Clemmesen J. Antitumor effect of *Lactobacillus* substances «*L. bulgaricus* effect» // Mol. Biother. 1989. < 1. P. 279—282.
48. Condon S. Responses of lactic acid bacteria to oxygen // FEMS Microbiol. Rev. 1987. < 46. P. 269—280.
49. Daeschel M.A., Mc Kenney M.C., Donald L.C. Characteristic of bacteriocin from *Lactobacillus plantarum*. // Abstr. Annu. Meet. Amer. Soc. Microbiol. 1986.—86th Annu. Meet. Washington. D.C. 23—28 Marth. 1986. Washington. D.C. 1986. P. 277.

50. Danielson A.D., Shahani K.M., Peo E.R., Whalen P.J. Anticholesteremic and antimicrobial properties of *Lactobacillus acidophilus* selective by isolated from porcine sources // J. Dairy Sci. 1987. V. 70. Suppl. 1. P. 82.
51. Dellaglio F. Thermophilic lactic acid bacteria // Bull. Fed. Int. Lait. 1984. < 179. P. 69—76.
52. Dodds K.L., Collins-Thompson D.L. Nitrite tolerance and nitrite reduction in lactic acid bacteria associated with cured meat products // Int. J. Food Microbiol. 1984. V. 1. < 3. P. 163—170.
53. Doring B., Ehrhardt S., Lucke F., Schillinger U. // System. Appl. Microbiol. 1988. V. 11. < 1. P. 67—74.
54. Farkas-Himsley H., Cheung R. Bacterial proteinaceous products (bacteriocins) as cytotoxic agents of neoplasia // Cancer Res. 1976. V. 36. < 10. P. 3561—3567.
55. Fernandes C.F., Shahani K.M., Staudinger W.L., Amer M.A. Mode of tumor suppression by *Lactobacillus acidophilus* // J. Dairy Sci. 1987. V. 70. Suppl. < 1. P. 82.
56. Frank J.F. Mechanisms of pathogen inhibition by lactic acid bacteria // Intern. Symp. Lactic Acid Bacteria and Human Health., 1979—1997. Korean Publ. Health Ass. R-D Center, Korea, Yakult Co, LTD. 7th Symp. 1991. P. 293—300.
57. Freter R., De Maclars M.E. Factors affecting the colonization of the gut by lactobacilli and other bacteria // Probiotics: prospects of the use in opportunistic infections. Old Herborn University Seminar. Monograph. Inst. Microbiol., Biochem., Herborn-Dill. Germany. 1995. P. 19—34.
58. Gilliland S.E., Nelson C.R., Maxwell C. *Lactobacillus acidophilus*. Assimilation of cholesterol by *Lactobacillus acidophilus* // Appl. And Environ. Microbiol. 1985. V. 49. < 2. P. 377—381.
59. Gilliland S.E., Speck M.L. Antagonistic action of *Lactobacillus acidophilus* toward intestinal and foodborne pathogens in associative cultures // J. Food Protect. 1977. V. 40. < 12. P. 820—823.
60. Giorgi A., Torriani S., Dellaglio F., Bo G., Stola E., Bernuzzi L. Identification of vaginal lactobacilli from asymptomatic women // Microbiologica. 1987. V. 10. < 4. P. 377—384.
61. Goplerud C.P., Ohm M.J., Galask R.P. Aerobic and anaerobic flora of the cervix during pregnancy and the puerperium // Am. J. Obst & Gyn. 1976. V. 126. < 7. P. 856—865.
62. Husni R.N., Gordon S.M., Washington J.A., Longworth D.L. *Lactobacillus* bacteremia and endocarditis: review 45 cases. Clin Infect Dis. 1997. V. 25. < 5. P. 1048—1055.
63. Jay J.M. Antimicrobial properties of diacetyl // Appl. Environ. Microbiol. 1982. < 44. P. 525—532.
64. Johnson S.R., Petzold C.R., Galask R.P. Qualitative and quantitative changes of the vaginal microbial flora during the menstrual cycle // Am. J. Reprod., Immunol, Microbiol. 1985. V. 9. < 1. P. 1—5.
65. Klaenhammer T.R. Bacteriocins of lactic acid bacteria // Biochimie. 1988. V. 70. < 3. P. 337—349.
66. Lee I.A., Bouchard C., Simard R.E., Pichard B., Holley K.A. Effect du pH, de la temperature et de Divers sels sur la croissance de *Lactobacillus plantarum* sous atmospheres modifiees // Lebensm.-Wirts+Technol. 1986. V.19. < 2. P. 132—137.
67. Levison M.E., Corman L.C., Carrington E.R. et al. Quantitative microflora of the vagina // Amer. J. Obstet. Gynec. 1977. < 127. P. 80.
68. Linder J.G.E.M., Plantema F.H.F. and Hoogkamp-Kirstanje A.A. Quantitative studies of the vagina flora healthy women and of obstetrics and gynecologic patients // J. Med. Microbiol. 1978. < 11. P. 233.
69. Lindgren S.E., Dobrogosz W.J. Antagonistic activities of lactic acid bacteria in food and feed fermentations // FEMS Microbiol. Rev. 1990. V. 7. < 1—2. P. 149—164.
70. Marteau P., Rambaud J. Potencial of using lactic acid bacteria for therapy and immunomodulation in man // FEMS Microbiol. Rev. 1993. V. 12. P. 207—220.
71. Nacajima K., Hata V., Osono V. et al. Antihypertensive effect of extract of *Lactobacillus casei* in patients with hypertension // J. Cekin. Biochem. Nutr. 1995. V. 18. P. 181—187.
72. Nicolas F., Dupont M.I., Launay P., Conetdic G., Michel-Briand Y. Maladie de Crohn et septicemie a *Lactobacillus casei*. // Med. Et malad. Infec. 1984. V. 14. < 7—8. P. 406—408.
73. Oda M., Hasegawa H., Komatsu S. et al. Antitumor polysaccharide from *Lactobacillus* species // Agric. Biol. Chem. 1983. V. 47. < 7. P. 1623—1625.
74. Onderdonk A.B., Zamarchi G.R., Walsh J.A. et al. Methods for quantitative and qualitative evaluation of vaginal microflora during menstruation // Appl. Environ. Microbiol. 1986. V. 51. < 2. P. 333—339.
75. Onderdonk A.B. Wissemann K.W. Normal vaginal microflora // Vulvovaginitis. N.Y.-Basel-Hong Kong, 1993. P. 285—303.
76. Orrhage K., Sillerstrom E., Gustafsson J.A. et al. Binding of mutagenic heterocyclic amines by intestinal and lactic acid bacteria // Mutation Res. 1994. V. 311. P.239—248.
77. Pidoux M., Brillionet J.M., Qwemener B. Characterization of the polysaccharides from a *Lactobacillus brevis* and from sugari kefir grans // Biotechnol. Lett. 1988. V. 10. P. 415—420.
78. Price R.J., Lee J.S. Inhibition of *Pseudomonas* species by hydrogen peroxide producing lactobacilli // J. Milk Food Technol. 1970. V. 33. < 1. P.13—18.
79. Rammelsberg U., Radler F. Charakterisierung eines Hemmstoffes von *Lactobacillus brevis* // Lebensmittelchem und gerichtl. Chem. 1988. Bd. 42. < 1. S. 16—17.
80. Reddy B.S. Health benefits of lactic acid bacteria in relation to cancer prevention // Intern. Symp. Lactic Acid Bacteria and Human health., 1979—1997. Korean Publ. Health Ass. R-D Center, Korea, Yakult Co, LTD. VIII Symp. 1993. P. 345—357.
81. Saito Hajime, Watanabe Takashi, Horikawa Yoshiya. Effects of *Lactobacillus casei* on *Pseudomonas aeruginosa* infection in normal and dexamethasone – treated mice // Microbiol. and Immunol. 1986. V. 30. < 3. P. 249—259.
82. Sawada H., Furushiro M., Hirai K. et al. Purification and characterization of an antihypertensive compound from *Lactobacillus casei* // Agric. Biol. Chem. 1990. V. 54. P. 3211—3216.

83. *Schiffrin E.J., Rochat F., Linc-Amster H. et al.* Immunomodulation of human blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria // *J. Dairy Sci.* 1995. V. 78. P. 491—497.
84. *Silva M., Jacobus N.V., Deneke C., Gorbach S.L.* Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain // *Antimicrob. Agents and Chemother.* 1987. V. 31. < 8. P. 1231—1233.
85. *Sumner S.S., Speckhard M.W., Somers E.B. Taylor S.L.* Isolation of histamine-producing *Lactobacillus buchneri* from Swiss cheese implicated in a food poisoning outbreak // *Appl. And Environ. Microbiol.* 1985. V. 50. < 4. P. 1094—1096.
86. *Tannock G.W.* The microecology of lactobacilli inhabiting the gastrointestinal tract. Review // *Adv. Microb. Ecol.* 1990. V. 11. P. 147—171.
87. *Ten Brink B., Minekus M., Van der Vossen J.M., Leer R.J., Huis in't Veld J.H.* Antimicrobial activity of lactobacilli: preliminary characterization and optimization of production of acidocin B, a novel bacteriocin by *Lactobacillus acidophilus* M46 // *J. Appl. Bacteriol.* 1994. V. 77. < 2. P. 140—148.
88. *Torriani S., Sottili V., Giorgi A., et al.* Plasmid DNA and antibiotic susceptibility in *Lactobacillus* strain from human vagina // *Microbiol., Alim., Nutr.* 1988. V. 6. < 1. P. 63—68.
89. *Wood Janice R., Sweet Richard L., Catena Anthones, Hadley W. Keith, Rabbie Marilyn R.N.* In vitro adherence of *Lactobacillus* species to vaginal epithelial cells // *Amer. J. Obstet. and Gynecol.* 1985. P. 153.

Поступила в редакцию 13.10.2003 г.