

В.К. Ильин¹, А.Н. Суворов², Н.В. Кирюхина¹, Н.А. Усанова¹, Л.В. Старкова¹, В.В. Бояринцев³,
А.Б. Карасева²

¹ Государственный научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Клиническая больница № 1 (Волинская) управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

Аутопробиотики как средство профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний у человека в искусственной среде обитания

Изучались дисбиотические сдвиги микрофлоры кишечника и глотки у 22 здоровых добровольцев в 9-, 14-, 105- и 520-суточных экспериментах в герметично замкнутом объекте, моделирующих воздействие факторов космического полета. Для предотвращения дисбактериоза кишечника и глотки были использованы 2 препарата: пероральный препарат, созданный на основе аутоштаммов кишечных энтерококков, и местный препарат на основе аутоштаммов кишечных лактобацилл, иммобилизованный на коллагене. Местный препарат аутоштаммов лактобацилл предотвращал рост условно-патогенной микрофлоры глотки в течение эксперимента. Пероральный препарат аутоштаммов энтерококков способствовал снижению содержания условно-патогенной микрофлоры в течение эксперимента, одновременно поддерживая высокий уровень защитной микрофлоры кишечника. Генетические исследования показали, что большинство аутоштаммов свободно от генов, кодирующих факторы патогенности. Тем не менее, наличие небольшого числа штаммов, имеющих эти гены, доказывает целесообразность проведения предварительных генетических тестов.

Ключевые слова: аутоштаммы, аутопробиотики, дисбактериоз, измененные условия обитания, имитация факторов космического полета, нарушение колонизационной резистентности.

56

Введение

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость исследований состояния естественных барьеров колонизации человека для выработки стратегии экологического подхода к проблемам профилактики инфекций, возникающих в экстремальных условиях обитания. Экологическая система человек—микроорганизмы весьма сложна, и взаимоотношения в ней определяются многочисленными факторами. От понимания процессов

регулирования взаимоотношений в этой системе в главной степени зависит стратегия выбора средств, которые направлены на коррекцию нарушений барьеров колонизационной резистентности, формируемой организмом человека на пути возбудителя инфекции.

В современных условиях резко возросло число стрессовых воздействий и неблагоприятных экологических факторов, сопровождающихся глубокими нарушениями микробной экологии организма хозяина [1, 2]. Следствие этих влияний — формирование различного вида

V.K. Il'in¹, A.N. Suvorov², N.V. Kiryukhina¹, N.A. Usanova¹, L.V. Starkova¹, V.V. Boyarintsev³, A.B. Karaseva²

¹ State scientific center of Russian Federation — Institute of Biomedical Problems of RAS, Moscow, Russian Federation

² Institute of Experimental Medicine of the North-West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

³ Clinical Hospital № 1 (Volynskaya), Moscow, Russian Federation

Autochthonous Probiotics in Prevention of Infectious and Inflammatory Diseases of a Human in the Altered Habitats

Dysbiotic shifts in intestinal and pharyngeal microflora were studied in 22 normal volunteers in 9-, 14-, 105- and 520-d chamber experiments simulating some of the spaceflight factors. Two preparations were administered to prevent pharyngeal and intestinal dysbiosis: oral dry probiotic based on indigenous intestinal Enterococci and topical collagen-immobilized Lactobacterin based on indigenous intestinal Lactobacilli. Topical autoprobiotic lactobacterin reduced the growth of opportunistic pathogens in the throat during the experiments. Oral autoprobiotic based on Enterococci reduced the content of intestinal opportunistic pathogens, supporting the high level of protecting microflora. Most of autostrains are free from pathogenicity factors, nevertheless, implementation of genetic testing of indigenous strains are reasonable.

Key words: autostrains, autoprobiotics, altered habitat, imitation of space flight, disruption of colonization resistance.

дисбиозов и вторичных иммунодефицитных состояний, при которых резко снижается резистентность организма и к экзогенной инфекции, и к эндогенным ее очагам, формирующимся на поверхности слизистых оболочек открытых полостей.

Для коррекции дисбактериозов повсеместно используют большой арсенал пробиотических препаратов, основанных на коллекционных штаммах микроорганизмов — представителей защитных групп. Вместе с тем активность этих пробиотических препаратов в первую очередь определяется приживляемостью микроорганизмов, находящихся в их составе, в организме хозяина.

Одним из направлений современной профилактики и терапии дисбактериозов стало использование в качестве пробиотиков аутологических штаммов микроорганизмов — представителей протективной микрофлоры (аутопробиотиков). Развитию данной концепции способствовали предположения о том, что внедряемые в макроорганизм пробиотические микроорганизмы способны вызывать дисбаланс в аутомикрофлоре хозяина вследствие антагонизма индигенных и промышленных штаммов [3]. Согласно мнению Б.А. Шендерова [4], еще в период внутриутробного развития организм ребенка готовится принять микрофлору матери в качестве «своей», или, другими словами, у него формируется иммунологическая толерантность к нормальной микрофлоре.

Очевидно также, что адгезивная способность промышленных и аутохтонных пробиотиков к клеткам эпителия может различаться и зависит от соответствия рецепторов данного конкретного штамма рецепторам клеток. Так, установлено, что лактобациллы вагинального происхождения лучше прикрепляются к клеткам вагинального эпителия по сравнению со штаммами, выделенными из других источников, например из пищевых продуктов [5, 6].

В исследовании А.Г. Бойцова и соавт. [7] была оценена адгезия препаратов лактобактерий к буккальному и вагинальному эпителию. Результаты подтверждают специфический характер адгезии лактобацилл. С практической точки зрения, этим подтверждается необходимость индивидуального подбора пробиотиков при заместительной терапии дисбиозов влагалища. В связи с данным фактом исследователи настаивают на необходимости строго индивидуального выбора пробиотиков с предварительной оценкой их адгезивных свойств.

Ряд авторов предлагает использование в качестве препаратов нормальных микробиоценозов человека [8, 9], причем для бесконечно долгой сохранности биологического материала рекомендуется помещать его в жидкий азот. Биоматериал, хранящийся в подобных криобанках, в последующем может быть использован для конструирования простых и сложных по составу аутопробиотиков и продуктов функционального питания [10].

Аутопробиотики на основе лактобацилл были успешно использованы для лечения бактериальных вагинозов [11]. Ван Ликуй было предложено корректировать нарушения микробиоценоза с помощью аутоштаммов лактобактерий, выделенных из влагалища пациенток, причем местный препарат аутоштаммов лактобактерий в виде суппозитория назначался после проведения курса местной антибактериальной терапии. Ввиду того, что во влагалище непосредственно после антибиотикотерапии и в достаточном количестве вводились успешно приживляющиеся собственные лактобактерии, риск рецидива заболевания сводился к минимуму.

Исследование В.А. Мельникова, С.В. Стуловой, О.В. Тюминой и соавт. [12] также было посвящено из-

учению аутотрансплантации вагинальных лактобацилл. Авторы утверждают, что бактериальные препараты на основе аллогенных лактобацилл, предназначенные для восстановления микробиоценоза влагалища, не оправдали надежд в связи с их низкой колонизацией и быстрой элиминацией из влагалищной среды. Наблюдаемый кратковременный бактериологический эффект при их применении, по мнению авторов, является ложноположительным. Суммируя результаты испытаний аллогенных штаммов и аутоштаммов лактобацилл, авторы пришли к заключению, что лактобациллы обладают генетической гетерогенностью, обуславливающей определенную специфичность по отношению к хозяину.

Несмотря на то, что индигенные микроорганизмы были с успехом использованы рядом исследователей для коррекции как дисбиоза влагалища, так и дисбиоза кишечника [8–12], число исследований применения аутоштаммов в качестве индивидуального лечебно-профилактических средств невелико.

Представляется перспективным применение аутоштаммов не только в качестве терапевтического, но и профилактического средства. Увеличение адаптационных возможностей и неспецифической резистентности организма крайне актуально у лиц экстремальных профессий, чья трудовая деятельность связана с условиями многолетней сменной работы, пребыванием на высоте, глубоководными спусками, физическими и эмоциональными перегрузками, высоким риском профессиональных болезней. Очевидно, что периодическое пополнение дефицита микрофлоры с помощью собственных, предварительно выделенных микроорганизмов позволит избежать развития клинически значимых дисбиозов у данных групп людей.

В целях коррекции дисбиотических состояний человека в ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем» РАН в течение последних 7 лет проводятся исследования активности пробиотических препаратов, созданных на основе аутологических штаммов лактобацилл, энтерококков и бифидобактерий в целях коррекции дисбиозов кишечника и слизистых оболочек у лиц, находящихся в измененных условиях обитания.

Применение пробиотиков на основе аутоштаммов для коррекции микробиоценоза глотки испытуемых в условиях 9-суточной изоляции в герметично замкнутом объекте

Исследования в гермопомещениях имитируют пребывание операторов в условиях замкнутого пространства космического корабля. Основные факторы, действующие на них во время эксперимента, — гипокинезия, пребывание в герметично замкнутом объекте. Изучение воздействия изоляции в герметично замкнутых объектах представляет собой актуальную задачу, поскольку фактор замкнутости наземных обитаемых помещений эксплуатируется многими службами и индустриями. Известно, что в период 30-суточной изоляции нарастает общее количество микроорганизмов в глотке. Содержание *Staphylococcus aureus* с течением времени изоляции увеличивается примерно вдвое, *Staphylococcus epidermidis* — уменьшается. Также в период изоляции в глотке появляются грамотрицательные палочки в высоких концентрациях [2].

Была исследована эффективность пробиотических препаратов, используемых в целях коррекции биоценоза глотки, у 4 практически здоровых добровольцев в условиях 9-суточной изоляции в герметично замкнутом объекте.

Пациенты и методы исследования

Все четверо испытуемых, практически здоровых мужчин, получали местный пробиотический препарат Лактобактерин, иммобилизованный на коллагене, созданный на основе аутоштаммов лактобацилл, по 5 доз (пластин) 2 раза в сут после еды в течение первых 7 сут пребывания в изоляции.

Препарат Лактобактерин, иммобилизованный на коллагене, был изготовлен совместно с Отделом коллагеновых препаратов и изделий НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Препарат представляет собой пластины коллагена плавательных пузырей осетровых рыб и альгината натрия с содержанием жизнеспособных лактобацилл не менее 10^7 КОЕ на 1 пластину. Взвесь бактериальных клеток лактобацилл иммобилизовали на простерилизованном γ -излучением коллагене путем совместной лиофилизации. Аутоштаммы лактобацилл были предварительно выделены из состава микрофлоры кишечника операторов за 1 мес до эксперимента.

Препарат предназначен для аппликации на слизистую оболочку ротоглотки и является модификацией стоматологического препарата Пародонтальная повязка [13], предназначенного для профилактики и лечения различных форм пародонтитов и гингивитов [14, 15]. После аппликации препарата на слизистую оболочку ротоглотки пластины коллагена медленно резорбируются (в течение 10–15 мин), при этом клетки лактобацилл высвобождаются и диффундируют в ротовую жидкость. Достаточно длительное воздействие препарата на слизистую оболочку может способствовать адгезии пробиотических микроорганизмов к эпителию и создавать предпосылки для дальнейшей колонизации биотопа.

Микрофлору глотки у испытуемых исследовали трижды: на 1-е, 7-е и 9-е сут эксперимента.

В качестве контрольной группы были взяты результаты исследования обсемененности глотки 6 испытуемых, находящихся в герметично замкнутом объекте в течение 14 сут без профилактических мер. Микрофлора глотки

у испытуемых контрольной группы исследовалась 2 раза: на 1-е и 7-е сут.

Результаты и обсуждение

На всех этапах исследования у всех лиц опытной группы была выделена только симбиотическая микрофлора (в основном *Streptococcus viridans*, в меньшей степени — *S. epidermidis*). Условно-патогенная микрофлора, а также микрофлора, не характерная для биотопа, в глотке испытуемых не определялась. Фарингоскопическая картина на всех этапах обследования испытуемых соответствовала норме.

При статистической обработке статистически достоверных различий между данными, полученными на 1-е, 7-е и 14-е сут эксперимента, выявлено не было. Обобщенные данные представлены на рис. 1а. В ходе эксперимента установлено статистически недостоверное повышение обсемененности глотки симбионтами на 7-е сут эксперимента, не выходящее за пределы нормальных значений. К 9-м сут обсемененность симбионтами снижалась, стремясь к уровню фоновых показателей.

Динамика микрофлоры испытуемых контрольной группы отличалась большим разнообразием. У части испытуемых в фоновых данных были зафиксированы представители условно-патогенной микрофлоры в низком титре. В основном выделялся *S. aureus*. На 7-е сут эксперимента содержание условно-патогенной микрофлоры активно возрастало (рис. 1б).

При анализе динамики изменений симбиотической микрофлоры (*S. viridans*, *S. epidermidis*) определялся незначительный рост обсемененности к 7-м сут эксперимента (см. рис. 1б).

Таким образом, можно отметить, что применение местного пробиотического препарата, созданного на основе аутологических штаммов лактобацилл, позволило эффективно скорректировать дисбиоз слизистой оболочки глотки, формирующийся в неблагоприятных условиях пребывания в герметично замкнутом объекте. Ни на одном из этапов обследований не были выделены предста-

58

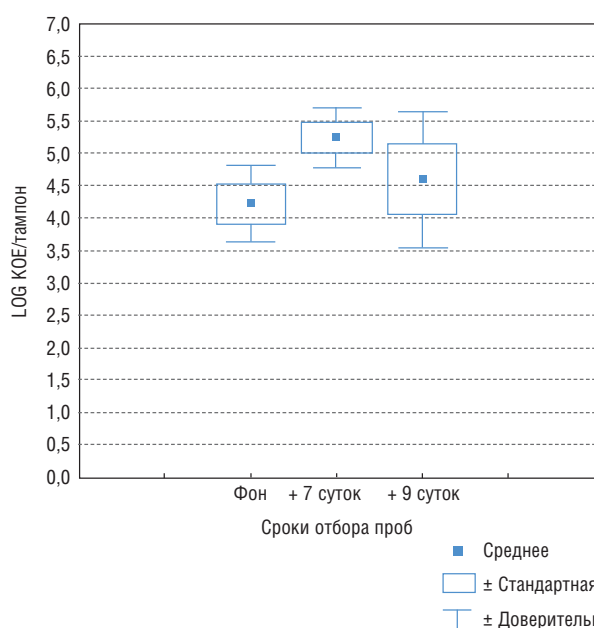


Рис. 1 (а). Динамика симбиотической микрофлоры у испытуемых в 9-суточной изоляции ($n = 4$; $p > 0,05$).

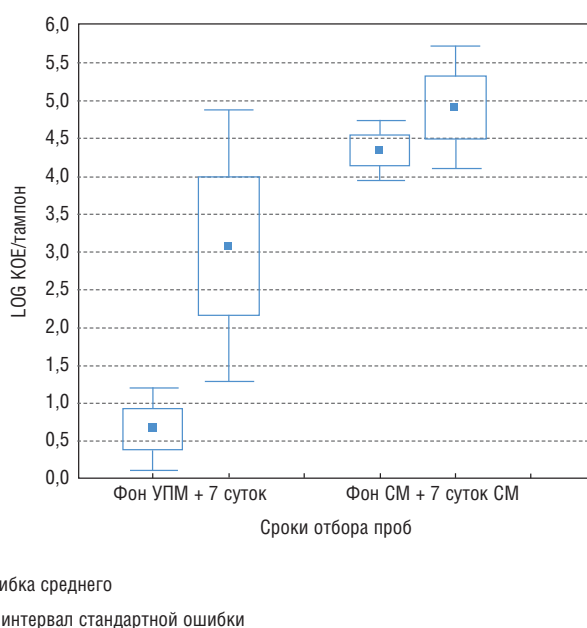


Рис. 1 (б). Динамика условно-патогенной микрофлоры (УПМ) и симбиотической микрофлоры (СМ) у испытуемых в 14-суточной изоляции ($n = 6$; $p < 0,05$).

вители условно-патогенной, а также нехарактерной для биотопа микрофлоры. Ни один из испытуемых не отмечал дискомфортных явлений со стороны глотки.

Выводы

Полученные данные позволили сделать вывод о том, что профилактика дисбиоза глотки при применении местного аутопробиотического препарата была эффективной при воздействии таких экстремальных факторов, как гипокинезия и изоляция.

Применение пробиотиков на основе аутоштаммов для коррекции микробиоценоза кишечника испытуемых в условиях 105- и 520-суточных экспериментов по длительной изоляции «МАРС-500»

Как уже было указано выше, длительная изоляция ведет к развитию дисбактериозов, вызванных увеличением доли условно-патогенных микроорганизмов в составе микрофлоры покровных тканей и слизистых оболочек, что ведет к перекрестному инфицированию и спонтанному формированию штаммов с признаками госпитализма.

Пациенты и методы исследования

Для профилактики дисбактериоза у операторов в условиях экспериментов по длительной изоляции человека в герметично замкнутом объекте «Марс-500», проведенных в ГНЦ РФ ИМБП РАН, был применен препарат, созданный на основе аутоштаммов энтерококков. Для коррекции дисбактериоза кишечника у операторов использовали угольные таблетки, насыщенные аутохтонными культурами *Enterococcus faecium* в количестве 10^8 КОЕ на дозу. Аутоштаммы *E. faecium* были выделены из состава микрофлоры кишечника испытуемых за 1 мес до начала эксперимента. Препараты применяли в течение первых 30 сут эксперимента по 1 таблетке 2 раза в сут во время еды в условиях 520-суточной изоляции; с 1-х по 10-е и с 20-х по 30-е сут — по 1 таблетке 2 раза в сут во время еды в условиях 105-суточной изоляции.

Результаты и обсуждение

При использовании препаратов на основе аутологичных препаратов из *E. faecium* удалось избежать количественного роста условно-патогенных микроорганизмов в период острой адаптации в течение первых нескольких

недель обоих экспериментов (рис. 2б). Микрофлора кишечника в течение периода приема препарата отличалась стабильностью и достаточно высокими показателями облигатной микрофлоры — бифидобактерий, лактобацилл, непатогенных энтерококков (рис. 2а, 3а).

Кроме того, в результате приема препарата значительно снизилось содержание неферментирующих бактерий и грибов в кишечнике (рис. 3б, 3в). Это происходило несмотря на значительный уровень контаминации среды обитания условно-патогенными микроорганизмами.

Выводы

Таким образом, исследование применения аутоштаммов на основе *E. faecium* подтвердило их высокую эффективность в профилактике дисбактериоза кишечника, развивающегося в условиях длительной изоляции в герметично замкнутом объекте.

Генетическая характеристика аутоштаммов *Enterococcus faecium*

Одним из важнейших критериев выбора аутопробиотических бактерий является их безопасность для здоровья пациентов, с целью доказательства которой был проведен анализ выделенных аутоштаммов на наличие генов, кодирующих известные факторы патогенности энтерококков. Исследование проводилось на базе ФГБУ НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН.

В исследование включили 35 изолированных аутоштаммов *E. faecium*. Наличие факторов патогенности устанавливали с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Детекцию результатов производили методом электрофореза в агарозном геле. Перечень искомым генов указан в табл. 1 (а) и (б).

Для оценки потенциальных антимикробных свойств выделенных изолятов аналогичным образом определяли наличие генов, кодирующих синтез энтероцинов А и В (*entA*, *entB*), регуляторный белок (*entK*), а также белок устойчивости к энтероцину В (*eniB*) и белок иммунитета к энтероцину А (*entI*) (табл. 2).

Результаты анализа показали, что большинство аутоштаммов свободно от генов, кодирующих факторы патогенности. Тем не менее, наличие небольшого числа штаммов, имеющих эти гены, доказывает целесообразность проведения предварительных генетических исследований (рис. 4а, б).

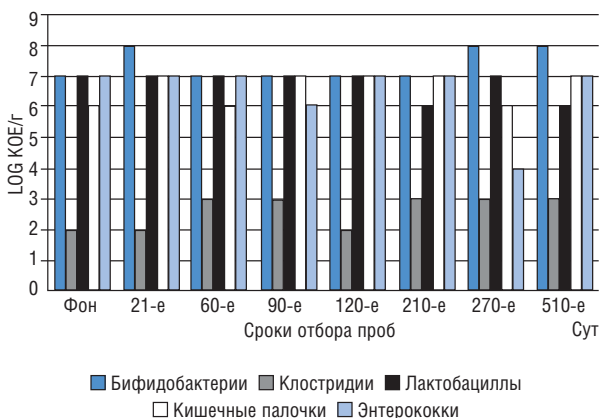


Рис. 2 (а). Динамика облигатной микрофлоры кишечника у испытуемых в 520-суточной изоляции (n = 6).

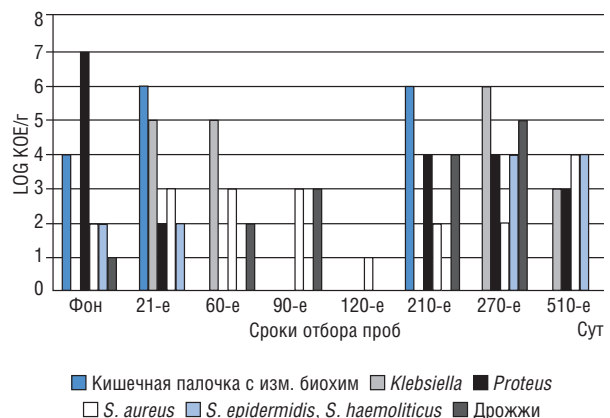


Рис. 2 (б). Динамика факультативной микрофлоры кишечника у испытуемых в 520-суточной изоляции (n = 6).

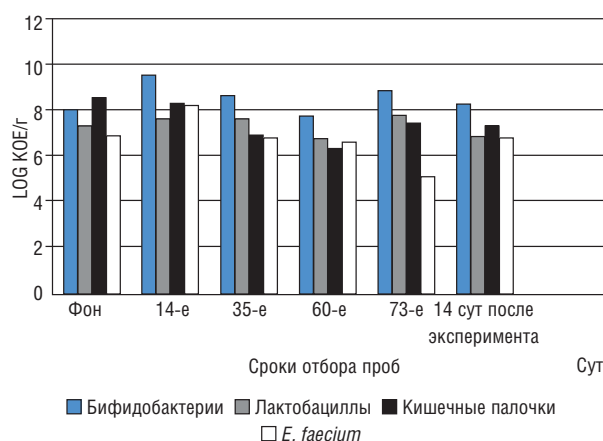


Рис. 3 (а). Динамика облигатной микрофлоры кишечника у испытуемых в 105-суточной изоляции (n =6).

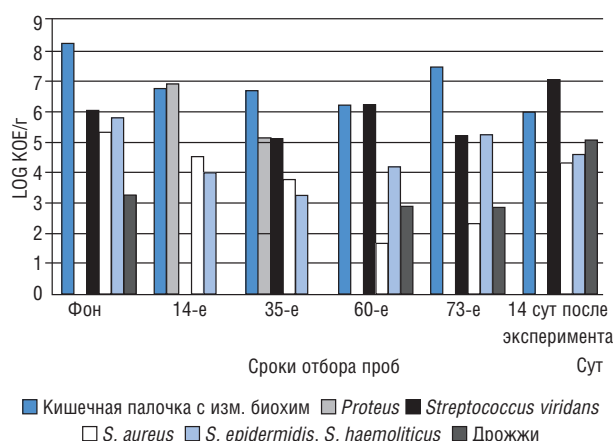


Рис. 3 (б). Динамика факультативной микрофлоры кишечника у испытуемых в 105-суточной изоляции (n =6).

60

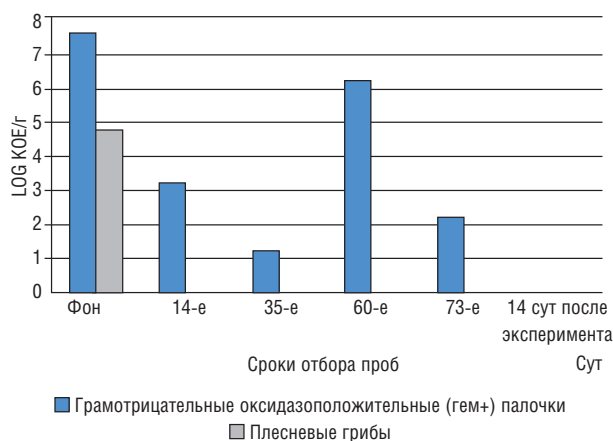


Рис. 3 (в). Динамика неферментирующих микроорганизмов в кишечнике испытуемых в 105-суточной изоляции (n =6).

Таблица 1 (а). Некоторые известные факторы патогенности энтерококков

Функция	Фактор	Ген(ы)
Адгезия и колонизация	Адгезин	<i>asaI</i>
	Адгезин	<i>esp</i>
	Адгезин	<i>efaA</i>
	Пили I типа	<i>pilA</i>
Пенетрация, колонизация, повреждение тканей	Желатиназа	<i>gelE</i>
	Сериновая протеиназа	<i>sprE</i>
	Fsr-регулятор	<i>fsrB</i>
	Гиалуронидаза	<i>hyl</i>
	Цитолизин	<i>cyl</i>
Гемолиз, токсигенность, бактериоциногенность	Цитолизины	<i>cylA, M</i>
Устойчивость к ванкомицину	Фермент устойчивости к ванкомицину	<i>van</i>

Таблица 1 (б). ДНК-праймеры для определения генов патогенности энтерококков

Название гена	Нуклеотидная последовательность праймеров		Размер ампликона
	Прямой	Обратный	
<i>gelE</i>	ACCCCGTATCATTTGGTTT	ACGCATTGCTTTCCATC	419
<i>esp</i>	TTGCATAATGCTAGTCCACGACC	GCGTCAATCGGAAGAATCAT	933
<i>sprE</i>	GCGTCAATCGGAAGAATCAT	CGGGGAAAAAGCTACATCAA	233
<i>fsrB</i>	TTTATGGGTATGCGCCACAA	TCATCAGACCTTGGATGACG	316
<i>asaI</i>	CCAGCCAATATGGCGGAATC	CCTGTGCGCAAGATCGACTGTA	529
<i>cylA</i>	ACTCGGGGATTGATAGGC	GCTGCTAAAGCTGCGCTT	688
<i>cylM</i>	GATTGGAATGTGGGAATCCTAA	ACTTCCGGCAACCTTTAGTGTA	825
<i>efaA</i>	CGTTAGCTGCTTGC GGGAATC	CCATACTACGTTTATCGACAC	735
<i>E.faecalis</i>	TCAAGTACAGTTAGTCTTTATTAG	ACGATTCAAAGCTAACTGAATCAGT	941
<i>E.faecium</i>	TTGAGGCAGACCAGATTGACG	TATGACAGCGACTCCGATTCC	658
<i>van</i>	TTTATGTTCCACGAACCAGAG	CGTTGAACGAACGAATGAAAA	436
<i>hyl</i>	CCGATGCTGATTTGGGATAAT	TCTGGGTCTTTGGCTAGCAGT	359
<i>pilA</i>	TTTTGTGTGACTAATCCAG	ATGGCAATAAATCGGTATGA	842

Таблица 2. ДНК-праймеры для определения компонентов энтероцинового оперона энтерококков

Название гена	Функция	Нуклеотидная последовательность праймеров		Размер ампликона
		Прямой	Обратный	
<i>entA</i>	Энтероцин А	GGGGTGATTAGATTATGAACATTTAA	TTAGCTTCCCTGGAATTGC	230
<i>entB</i>	Энтероцин В	ATGCAAAATGTAAGAAGTAAGTACG	TTAGTTGCATTTAGAGTATACATTTGCT	223
<i>entK</i>	Гистидинкиназа	GAGGGGATCTCTTGATTAC	CCATACCSTTTTATCCSTTCAA	339
<i>eniB</i>	Иммунитет продуцента к энтероцину В	AGCAAAAGGAAGAAGAAATATGG	GTGTCAATTTTATATTTCTATA	195
<i>entI</i>	Белок иммунитета к энтероцину А	CTCCACCTACACCACAAGC	GGTGCAGGTTTAGGAACAGC	289

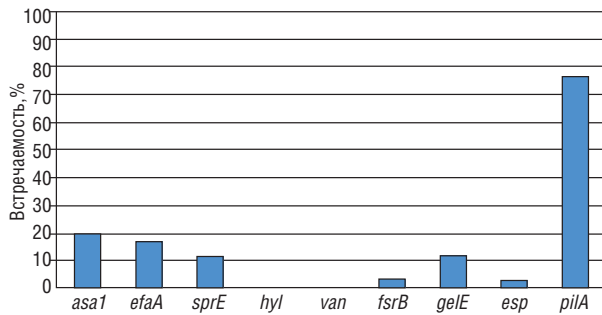


Рис. 4 (а). Частота встречаемости генов, кодирующих факторы патогенности в исследованных аутоштаммах *E. faecium*.

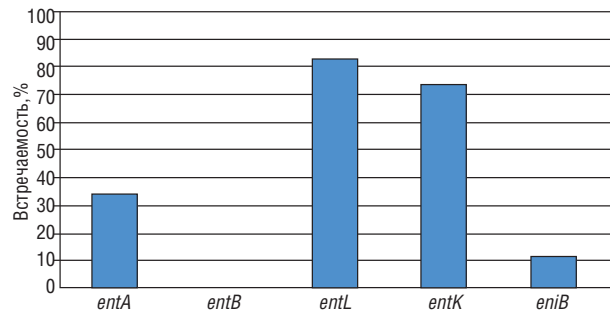


Рис. 4 (б). Частота встречаемости генов, кодирующих компоненты энтероцинового регулона энтерококков.

Кроме того, присутствие у некоторых штаммов генов, кодирующих энтероцин А и другие компоненты энтероцинового регулона, свидетельствует о повышенной антимикробной активности и, соответственно, о более выраженном пробиотическом эффекте этих бактерий.

Заключение

Предварительные результаты испытаний аутопробиотиков показали, что они сопоставимы по эффективности с пробиотиками, изготовленными на основе коллекционных культур. Для данных препаратов не существует проблем биологической совместимости и приживляемости, поэтому они являются более активными, нежели их аналоги, изготовленные на основе коллекционных штаммов.

Аутопробиотики должны в первую очередь использоваться для коррекции микрофлоры у определенных

профессиональных групп, в которых сохраняется относительно постоянный состав и которые являются объектами микробиологического риска. Деятельность таких групп связана с длительной эксплуатацией объектов с искусственной средой обитания (кессонщики, подводники), лиц, чья профессиональная деятельность связана с частым перемещением в различные географические зоны (в частности, спортсменов). Перспективно применение аутопробиотиков и в клинической практике, в т.ч. для профилактики и лечения дисбактериозов у иммуносупрессированных пациентов и детей.

Перечень видов препаратов и культур, из которых будут создаваться препараты, может быть весьма велик. В ближайшей перспективе планируется изучение эффективности препаратов на основе вейлонелл, сливарных стрептококков и коринебактерий.

REFERENCES

- Liz'ko N.N. *Antibiotiki i med. Biotekhnologiya — Antibiotics and Medical Biotechnology*. 1987. 32, (3): 184–186.
- Il'in V.K., Volozhin A.I., Vikha G.V. *Kolonizatsionnaya rezistentnost' organizma v izmenennykh usloviyakh obitaniya* [Colonization resistance of the organism in changed habitat conditions]. Moscow; Nauka. 2005.
- Glushanova N.A., Shenderov B.A. *Zhurn. mikrobiol., epidemiol. i immunol — Journal of Epidemiology, Microbiology and Immunology*. 2003; 2: 56–61.
- Shenderov B.A. *Ross. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. — The Russian Journal of Gastroenterology Hepatology, Coloproctology* 1998; 8 (1): 61–65.
- Kirjavainen P.V., Ouwehand A.C., Isolauri E. Salminen S.J. The ability of probiotic bacteria to bind to human intestinal mucus *FEMS Microbiol. Lett.* 1998; 167 (2): 185–189.
- Boris S., Suraz J.E., Vazquez F., Barbes C. Adherence of human vaginal *Lactobacilli* to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens. *Infect. Immun.* 1998; 66 (5): 1985–1989.
- Boitsov A.G., Rishchuk S.V., Il'yasov Yu.Yu., Grechaninova T.A. *Vestn. Sankt-Peterburgskoi med. akademii im. I.I. Mechnikova — Bulletin of St. Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov*. 2004; 4 (5): 191–193.
- Shenderov B.A., Manvelova M.A. *Sposob polucheniya autoprobiotika, soderzhashchego zhivye bifidobakterii i laktobatsilly* [A method for producing autoprobiotics containing live bifidobacteria and lactobacilli]. Patent RF № 2139070. 1999.
- Khachatryan A.P., Khachatryan R.G. *Sposob polucheniya banka autohtonnykh shتامмов mikroorganizmov dlya vosstanovleniya kishhechnogo mikrobiotsenoza cheloveka* [Method for preparing of bank autochthonous strains of microorganisms for recovery of human intestinal microbiota]. Patent RF № 2126043. 1999.
- Shenderov B.A. *Vestn. vosst. meditsiny — Journal of Rehabilitation Medicine*. 2003; 1: 29 -31.
- Van Likui. *Ispol'zovanie probiotikov i autoshtammov laktobakterii v kompleksnom lechenii bakterial'nogo vaginoza*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Using probiotic and lactobacillus autostrains in treatment of bacterial vaginosis. Abstract for dissertation for the degree of Candidate of medical sciences]. Moscow. 2006.
- Mel'nikov V.A., Stulova S.V., Tyumina O.V., Denisova N.G., Shchukin V.Yu. *Lactobacilli autotransplantation in restoring the individual woman's vagina biocenosis. Fundamental'nye issledovaniya — Fundamental research*. 2012; 1: 64 -67.
- Volozhin A.I., Il'in V.K., Maksimovskii Yu.M., Sidorenko A.B., Istranov L.P., Tsarev V.K., Istranova E.V., Aboyants R.K., Tyurina D.A., Solov'eva Z.O. *Parodontal'naya povyazka* [Periodontal bandage]. Patent № ЯИ 2240771 С2 RF. 7 А 61 К 6/00,35/74,38/39. Byulleten' «Izobreteniya, poleznye modeli» [Bulletin "Inventions, utility models"]. Moscow State Medical Stomatological University. 2004; 33: 154.
- Volozhin A.I., Il'in V.K., Maksimovskii Yu.M., Istranov L.P., Istranova E.V., Aboyants R.K. *Stomatologiya: dvukhmesyachnyi nauchn.-prakt. Zhurn — Dentistry: a two-month scientific journal*. 2004; 83 (6): 6 -8.
- Sidorenko A.B. *Primenenie laktobakterina, immobilizovannogo na kollagene, dlya povysheniya effektivnosti lecheniya parodontita u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa s patologiei serdechno-sosudistoi sistemy*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Using of lactobacterinum, immobilized on collagen, for increasing the efficiency of treatment of periodontitis in patients with diabetes mellitus type 2 with the pathology of the cardiovascular system. Abstract for dissertation for the degree of Candidate of medical sciences]. Moscow.2005.

FOR CORRESPONDENCE

Il'in Vyacheslav Konstantinovich, PhD, Professor, head of the department of sanitary and hygienic human security in artificial environment, Institute of Biomedical Problems RAS

Address: 123007, Moscow, Khoroshevskoe Highway, 76a; **tel.:** (499) 195-65-54; **e-mail:** ilyin@imbp.ru

Suvorov Aleksandr Nikolaevich, PhD, Professor, Head of the Department of Molecular Microbiology, Research Institute of Experimental Medicine RAMS

Address: 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlova St., 12; **tel.:** (812) 234-93-19; **e-mail:** alexander_suvorov1@hotmail.com

Kiryukhina Nataliya Vladimirovna, PhD, Research Worker, Laboratory of Microbial Human Ecology, Institute of Biomedical Problems RAS

Address: 123007, Moscow, Khoroshevskoe Highway, 76a; **tel.:** (499) 195-68-36; **e-mail:** kiryukhina_nataliya@hotmail.com

Usanova Nonna Al'bertovna, Research Worker, Laboratory of Microbial Human Ecology, Institute of Biomedical Problems RAS

Address: 123007, Moscow, Khoroshevskoe Highway, 76a; **tel.:** (499) 195-68-36; **e-mail:** usanova@imbp.ru

Starkova Lyubov' Valentinovna, PhD, Research Worker, Laboratory of Microbial Human Ecology, Institute of Biomedical Problems RAS

Address: 123007, Moscow, Khoroshevskoe Highway, 76a; **tel.:** (499) 195-68-36; **e-mail:** starkova@imbp.ru

Boyarintsev Valerii Vladimirovich, PhD, Professor, Head Physician of Clinical Hospital No. 1 (Volynskaya) Department for Presidential Affairs of the Russian Federation

Address: 121352, Moscow, Starovolynskaya St., 10; **tel.:** (495) 441-80-01; **e-mail:** wpx@mail.ru

Karaseva Alena Borisovna, Research Worker, Department of Molecular Microbiology, Research Institute of Experimental Medicine RAMS

Address: 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlova St., 12; **tel.:** (812) 234-93-19; **e-mail:** tarno@list.ru