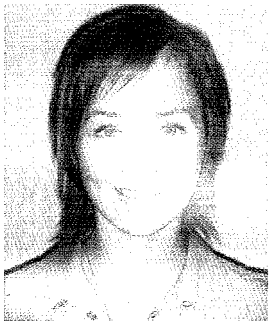
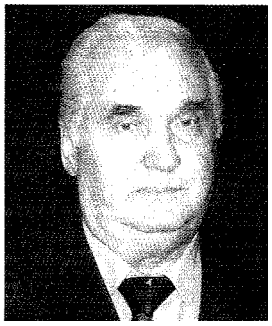


В,О. Богданова, аспирант кафедры стоматологии и зубопротезных технологий РМАПО



В.В. Свирин, профессор, зав. кафедрой стоматологии и зубопротезных технологий РМАПО

М.Д. Ардатская, д.м.н., ФГУ "Учебно-научный медицинский центр" Управления делами Президента Российской Федерации

С.А. Заславский, д.м.н., профессор кафедры стоматологии и зубопротезных технологий РМАПО

Клинические возможности использования метаболитов микрофлоры в диагностике и лечении воспалительных заболеваний пародонта

Для переписки:
125284, Москва, ул.Поликарпова, 12, 4 этаж,

кафедра стоматологии и зубопротезных технологий
E-mail: pradomvb@mail.ru

Резюме

Воспалительные заболевания пародонта: гингивит и пародонтит представляют серьезную медико-социальную проблему. В настоящее время установлена роль микрофлоры в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний пародонта. Одной из биологических особенностей микрофлоры является синтез коротких цепочечных жирных кислот. Нами изучено содержание коротких цепочечных жирных кислот в ротовой жидкости у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта методом ГЖ-хроматографии и оценена эффективность комплексного применения препаратов Стоматидин и Лизобакт в коррекции нарушений микробиоценоза полости рта у данной категории больных.

Ключевые слова: пародонт, короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), ГЖ-хроматография.

Clinical possibilities of use metabolites of microflora in diagnostics and treatment of inflammatory periodontal diseases

V.O. Bogdanova, V.V. Dpirin, M.D. Ardatskaya, S.A. Zaslavsky

Summary

Inflammatory periodontal diseases: gingivitis and periodontitis represent a serious medical and social problem. Nowadays the role of the microflora in development of infectious inflammatory periodontal diseases is established. It is known that one of the biological features of microflora is synthesis short chain acids. We studied the maintenance short chain acids in an oral liquid in patients with inflammatory periodontal diseases using the method of the Gas-Liquid chromatography and efficiency of complex application of preparations Stomatidin and Lizobakt in correction of infringements of microbiocenose in oral cavities at the given category of patients.

Keywords: *periodontitis, short chain acids, Gas-Liquid chromatography.*

Введение. Воспалительные заболевания пародонта - гингивит и пародонтит - представляют серьезную медико-социальную проблему. Распространенность этой патологии среди взрослого населения остается на высоком уровне, отмечается устойчивая тенденция к дальнейшему росту заболеваемости тканей пародонта с преобладанием в их структуре генерализованного пародонтита и гингивита.

Современным направлением научных разработок в пародонтологии является объективизация обследования пациентов с привлечением методов, которые могли бы использоваться в практике для диагностики, прогнозирования и эффективного лечения [4, 8, 15].

В настоящее время установлена роль микрофлоры в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний пародонта [3, 7]. В результате действия патогенных факторов происходит формирование зубной бляшки, и в тканях десны

развивается воспаление. В дальнейшем, при неудовлетворительной гигиене полости рта происходит увеличение количества бляшки за счет роста в ней патогенной микрофлоры, в частности актиномицетов, трепонем, грамотрицательных палочек и кокков [5, 7, 10, 11].

Известно, что одной из биологических особенностей микрофлоры является синтез короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), которые образуются в результате метаболизма сахаро- и протеолитической микрофлоры. КЖК, наряду с самими микроорганизмами, участвуют в обеспечении локальных и системных функций макроорганизма. Продукция КЖК собственной микрофлорой является одним из важных механизмов саморегуляции ее роста и жизнедеятельности. В настоящее время КЖК используются для интегральной оценки состояния микрофлоры [1, 2, 6, 9, 13, 14]. Однако систематического изучения данных метаболитов при воспалительных заболеваниях пародонта не проводилось.

Наиболее распространенными способами определения нарушений микрофлоры полости рта и выбора антибактериального средства являются бактериологические исследования зубной бляшки, ротовой жидкости, соскобов и мазков-отпечатков со слизистой оболочки и др. [4, 8, 15]. Недостатками этих способов являются длительность получения результатов, использование дорогостоящих питательных сред, строгое соблюдение условий забора и транспортировки материала, трудность анаэробного культивирования, получение ложноположительных результатов и др., что, безусловно, сказывается на выборе лечения и его эффективности.

Для преодоления вышеперечисленных издержек предложен способ диагностики состояния микробиоценоза, основанный на определении КЖК методом ГЖ-хроматографии. Метод позволяет диагностировать нарушения микрофлоры и оценивать эффективность проводимой терапии, используя точные объективные данные при значительном сокращении времени и стоимости исследования, а также основывать на нем способ выбора фармпрепаратов для лечения заболеваний полости рта, позволяющий увеличить процент эффективности проводимой терапии.

На основании вышеизложенного очевидна необходимость комплексного исследования состояния пародонта, включающего, наряду с использованием общепринятых инструментальных и клинических методов, оценку метаболитов микрофлоры методом ГЖ-хроматографии и установления их диагностического и тактического значений.

Цель исследования: изучить содержание короткоцепочечных жирных кислот в ротовой жидкости у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта и оценить эффективность комплексного применения препаратов Стоматидин и Лизобакт в коррекции нарушений микробиоценоза полости рта у данной категории больных.

Материалы и методы. Клинические исследования проводились на базе кафедры стоматологии и зубопротезных технологий РМАПО (зав. кафедрой - профессор В.В. Свирин) в период с 2007 по 2009 гг.

Всего под наблюдением находилось 80 человек, все больные подразделялись на три основные группы: 1-ю составили 30 пациентов с гингивитом; 2-ю - 30 пациентов с пародонтитом; 3-ю группу составили 20 человек с санированной полостью рта, подписавшие информированное согласие о характере исследования. Дизайн исследования: открытое, рандомизированное. В исследование включались больные (мужчины и женщины в возрасте от 20 до 60 лет) с гингивитом и пародонтитом в стадии обострения. Средний возраст больных 1-й группы составил 39±9,5 лет, 2-й группы - 51+8,5 год, 3-й - 47 + 11,5 лет. Существенных различий по частоте встречаемости сопутствующей патологии между группами также не было. Критерии исключения: отказ больного от участия в исследовании на любом этапе, беременность, период лактации, индивидуальная непереносимость препарата, онкологическое заболевание, тяжелое состояние, декомпенсированное общесоматическое заболевание, хронический алкоголизм.

При постановке диагноза гингивит и пародонтит опирались на классификацию, принятую на XVI Пленуме Всесоюзного общества стоматологов (1 983), и ориентировались на результаты клинического обследования, данные ортопантомографии, внутриротовых рентгеновских снимков. Критериями оценки эффективности проведенной терапии служили: динамика клинических симптомов по данным папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса PMA (Parma C, 1960), индекса гигиены полости рта (OHI - S, Green J.C, Vermillion J.K., 1964), индекса кровоточивости по Мюллеману (1971), индекса нуждаемости в лечении CPITN (ВОЗ, 1982), пародонтального индекса (ПИ - по Russel, 1956).

Группу практически здоровых людей составили 20 пациентов, у которых полость рта была ранее санирована и на момент осмотра в полости рта не было выявлено активных воспалительных процессов.

Пациентам, у которых наблюдался воспалительный процесс в тканях пародонта, проводилась комплексная терапия хронического гингивита и хронического пародонтита, которая включала профессиональную гигиену полости рта, коррекцию гигиены. В лечение были включены препараты Стоматидин и Лизобакт производства компании "Босналек" (Босния и Герцеговина). Стоматидин (гексетидин) является орофарингеальным антисептиком широкого антибактериального и фунгицидного спектра действия, обладающим легким обезболивающим эффектом. При местном применении активная концентрация гексетидина сохраняется на слизистой оболочке полости рта и глотки в течение 65 ч. Препарат оказывает только местное действие, не всасывается и не поступает в системный кровоток. Показаниями к применению служат бактериальные инфекции слизистой оболочки полости рта (стоматит, гингивит, пародонтит, альвеолит, глоссит, фарингит, тонзиллит), кандидоз и другие грибковые заболевания ротовой полости.

В схему лечения входило полоскание полости рта 10–15 мл (1 столовая ложка) неразведенного раствора Стоматидина в течение около 1/2 минуты, 2 раза в день (утром и вечером после еды). После полоскания раствор выплевывали.

Лизобакт (лизоцим, пиридоксин) является препаратом, обладающим антибактериальным, противовоспалительным и противовирусным действием. Максимальная концентрация лизоцима в крови достигается через 1–1,5 часа. Он хорошо распределяется в органах и тканях организма (самая большая концентрация проявляется в слизистой). Показаниями к применению служат профилактика и лечение инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта, десен и глотки (катаральные состояния верхних дыхательных путей, гингивит, стоматит, молочница, герпетические поражения и эрозии слизистой оболочки полости рта любой этиологии).

В схему лечения входило применение Лизобакта по 2 таблетки 3 раза в день, медленно рассасывая во рту, чтобы растворенная субстанция как можно дольше оставалась в полости рта. Таблетки не проглатывались.

Курс лечения для всех больных составил 10 дней. За время наблюдения аллергических реакций и побочного действия при применении препаратов Стоматидин и Лизобэк-не отмечено.

Состояние микробиоценоза полости рта исходно и на фоне лечения оценивалось по результатам исследования КЖК в слюне методом газожидкостной хроматографии.

Результаты исследования.

Для решения первой части цели исследования было проведено изучение абсолютной концентрации, качественного состава КЖК и других расчетных показателей в слюне у практически здоровых пациентов и у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта (данные представлены в таблице 1).

При исследовании относительного содержания отдельных КЖК с числом углеродных атомов С2–С4 у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта выявлено снижение относительного содержания доли уксусной кислоты (С2) при увеличении доли пропионовой (С3) кислоты и при тенденции к увеличению доли масляной (С4) кислоты.

Также были изучены значения окислительно-восстановительного потенциала среды, выраженного значениями анаэробного индекса (АИ – отношение суммы концентраций (С) восстановленных кислот к менее восстановленным: (С3+С4)/С2). Количественная оценка этого смещения с помощью анаэробного индекса (АИ) показывает, что при хроническом катаральном гингивите и хроническом паро-донтите окислительно-восстановительный баланс продуктов смещен в сторону восстановленных кислот, и, соответственно, АИ отклоняется в сторону резко отрицательных значений по сравнению с группой пациентов с ранее санированной полостью рта (группа норма).

Было также изучено относительное суммарное содержание изокислот (изоСп) – данный показатель в группе пациентов с гингивитом снижен, а у пациентов с пародонтитом повышен, и отношение суммы изокислот к кислотам с нераз-ветвленной цепью (изоСп/Сп). Отмечено снижение данных показателей в группе пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. Отношение изоС5 – изовалериановой к С5 – валериановой кислоте в суммарном содержании С2–С6 резко повышено.

Для решения второй части цели исследования, касающейся оценки эффективности препаратов Стоматидин и Лизобакт в лечении пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта и коррекции микроэкологии полости рта, нами была проведена оценка клинической картины и изучено содержание КЖК в слюне на фоне проводимой терапии.

После 10-дневного курса комплексного лечения препаратами Стоматидин и Лизобакт отмечены четкие положительные сдвиги в клинической симптоматике. Субъективно пациентами отмечалось улучшение состояния десны, исчезли жалобы на кровоточивость при чистке зубов.

Индекс РМА снизился с 33,31 +1,53 до 21,45 + 0,09. Гигиеническое состояние полости рта также значительно улучшилось, индекс гигиены полости рта OHI-S снизился с 2,86 + 0,15 до 1,37 + 0,08, что соответствовало удовлетворительной гигиене полости рта. Индекс кровоточивости по Мюллеману снизился с 1,69+0,10 до 0,85+0,10, индекс нуждаемости в лечении CPITN – с 1,80 + 0,07 до 1,01+0,07, пародонтальный индекс – с 1,74+0,10 до 0,81+0,08.

У абсолютного большинства пациентов на фоне лечения отмечена положительная динамика со стороны КЖК, харак-

Таблица 1. *Результаты изучения абсолютного содержания КЖК (мг/г), профилей С2–С4 кислот, значений АИ, относительного суммарного содержания изокислот, относительного суммарного содержания изокислот к кислотам с неразветвленной цепью (изоСп/Сп), отдельно изоС5/С5 в суммарном содержании С2–С6 в слюне у исследуемых пациентов*

Группы	2 (мг/г)	р С2 (ед.)	р С3 (ед.)	р С4 (ед.)	АИ (ед.)	р изоСп (ед.)	изоСп/Сп (ед.)	изоС5/С5
норма	1,4±0,10	0,810+0,009	0,145+0,007	0,045+0,002	-0,223+0,011	0,050+0,004	1,300+0,025	до 3,1
гингивит	1,436+0,131 1,639+0,215	0,774+ 0,008* **	0,178+ 0,008* **	0,048+0,003	-0,292+0,014	0,048±0,005	0,904+ 0,1 1 1*	3,8+0,6
пародонтит		0,729± 0,007* **	0,198+ 0,009* **	0,073± 0,005* **	-0,373+ 0,016* **	0,064+ 0,006*	0,745± 0,107*	6,65 +

Примечание: * – p<0,05 при сравнении показателей между группой практически здоровых пациентов;
** – p<0,05 при сравнении показателей между группой практически здоровых пациентов (до лечения) и группами пациентов со стоматологическими заболеваниями (после лечения).

теризующих микробиоценоз полости рта. Данные представлены в таблице 2.

После лечения абсолютная концентрация КЖК достоверно понизилась с 1,64+0,1 9 до 1,41 +0,11. Зарегистрировано достоверное изменение показателей в сторону формирования нормопрофиля С2–С4 кислот: отмечается достоверное снижение относительного содержания пропионовой и масляной кислот, увеличение доли уксусной кислоты. Значения анаэробного индекса (АИ) сместились в область нормальных показателей (разность показателей АИ до и после лечения составила 0,083 ед.). Относительное суммарное содержание изокислот после лечения понизилось с 0,056+0,006 до 0,052+0,004.

Отмечено повышение значения отношения суммы изокислот к кислотам с неразветвленной цепью (изоСп/Сп) (разность составила 0,276 ед.). Относительное содержание изовалериановой кислоты к валериановой (изоС5/С5) в суммарном содержании С2–С6 после лечения понизилось (разность составила 2,025 ед.).

Обсуждение полученных результатов.

Как говорилось во введении, короткоцепочечные жирные кислоты задействованы в метаболических и синтетических процессах макроорганизма, играют важную роль во взаимоотношениях хозяина и его микрофлоры как в физиологическом, так и патофизиологическом плане. Известно также, что различные короткоцепочечные жирные кислоты продуцируются определенными родами микрофлоры. Аэробные микроорганизмы (E.coli, стрепто- и стафилококки) являются продуцентами уксусной кислоты и изокислот; анаэробные микроорганизмы – бактерии рода Bacteroides и др. – пропионовой кислоты; бактерии рода Clostridium и Fusobacterium и др. – масляной кислоты. Становится очевидным, что данные микробные метаболиты имеют определенную диагностическую ценность, позволяя судить о качественном и количественном характере микрофлоры, и могут служить отображением различных процессов, происходящих в полости рта [2, 1 2].

Полученные в результате исследования данные позволили нам составить микробный метаболический паспорт пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. Нами был проанализирован профиль КЖК, не зависящий ни от количества продуцирующих и утилизирующих метаболиты микроорганизмов, ни от числа клеток (эпителиоцитов) на поверхности слизистой.

Так, изучение содержания абсолютной концентрации КЖК в слюне у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта в сравнении с группой пациентов с санированной полостью рта могут свидетельствовать как о некотором повышении функциональной активности и численности резидентной аэробной и анаэробной микрофлоры, так и об измененной их утилизации эпителиоцитами и другими видами микрофлоры.

При анализе профилей короткоцепочечных жирных кислот с числом углеродных атомов С2–С4, вносящих основной вклад в общий пул кислот, у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта выявлено повышение относительного количества пропионовой кислоты при тенденции к повышению доли масляной кислоты и при сниженном содержании уксусной кислоты, что говорит об уменьшении активности аэробного звена – микроорганизмов E.coli, стрепто- и стафилококков при увеличении активности анаэробного звена, в частности, родов пропионибактерий, бактероидов (в большей степени) и родов Clostridium и Fusobacterium и т.п. (в меньшей степени). Это согласуется сданными микробиологических исследований, установивших аналогичные изменения в полости рта у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта [10].

Окислительно-восстановительный потенциал среды у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта резко смещен в сторону более отрицательных значений в сравнении с группой пациентов с санированной полостью рта, что и способствует активизации факультативных и остаточных анаэробных микроорганизмов.

Также нами было изучено суммарное относительное содержание изокислот. Как известно, изокислоты являются продуктами метаболизма белков микрофлорой. Сильнейшими протеолитиками являются аэробные микроорганизмы (E.coli, стрептококки, стафилококки). Анаэробы также предпочитают белок в качестве источника азота, однако обладают низкой способностью к протеолизу. Таким образом, незначительное повышение продукции изокислот у пациентов с пародонтитом еще раз доказывает повышенную активность анаэробного звена флоры, что предполагалось нами ранее.

Таблица 2. *Результаты изучения абсолютного содержания КЖК (мг/г), профилей С2 С4 кислот, значений АИ, относительного суммарного содержания изокислот, относительного суммарного содержания изокислотк кислотам с неразветвленной цепью (изоСп/Сп), отдельно изоС5/С5 в суммарном содержании С2 С6 в слюне у исследуемых пациентов после комплексного использования препаратов Стоматидин и Лизобакт*

Группы	2 (мг/г)	р С2 (ед.)	р С3 (ед.)	р С4 (ед.)	АИ (ед.)	р изоСп (ед.)	изоСп/Сп (ед.)	изоС5/С5
норма	1,40+0,07	0,810+0,009	0,145+0,007	0,045+0,002	-0,223+0,011	0,050+0,004	1,300+0,025	до 3,1
заболевания пародонта	1,64+0,19 1,41+0,11	0,746± 0,007*	0,191 + 0,008*	0,063± 0,005*	-0,341 +0,014*	0,056+ 0,006*	0,824+ 0,029*	5,225+1,6*
после лечения		0,795± 0,010**	0,152+ 0,007**	0,053 + 0,004**	-0,258+ 0,018* **	0,052+0,004	1,100+ 0,031**	3,2+0,2**

Примечание: * – p<0,05 при сравнении показателей между группой практически здоровых пациентов;
** – p<0,05 при сравнении показателей между группой практически здоровых пациентов (до лечения) и группами пациентов со стоматологическими заболеваниями (после лечения).

Показатель изоСп/Сп характеризует слой приэпителиаль□ ной защиты и его снижение у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта указывает на снижение (истончение) "толщины" слоя по сравнению с группой пациентов с ранее санированной полостью рта. Повышение показателя изоС5/С5 отражает активность анаэробно□гемолитических штаммов микроорганизмов, которые могут активизироваться вследствие деструкции эпителия и проникновения крови, что соответствует клинической картине воспалительных заболеваний пародонта.

После комплексного стоматологического лечения с использованием препаратов Стоматидин и Лизобакт в группе пациентов с заболеваниями пародонта отмечается понижение содержания суммарного количества кислот, возможно свидетельствующее об уменьшении функциональной активности и численности факультативной и остаточной микрофлоры полости рта.

Анализ изучения профилей КЖК у группы исследуемых пациентов на фоне лечения свидетельствует об изменениях качественного состава КЖК (С2□С6) в сторону формирования нормопрофиля, и, следовательно, об изменении родового состава микрофлоры. После лечения отмечается снижение чрезмерной активности анаэробного звена микрофлоры и усиление активности аэробных микроорганизмов.

Окислительно□восстановительный потенциал среды после лечения меняется в сторону нормальных значений, что обеспечивает условия для активизации облигатной микрофлоры. Результаты изучения отношения содержания отдельных изокислот к кислотам с неразветвленной цепью у данных пациентов также претерпевают изменения в сторону нормализации, свидетельствующие о восстановлении протеолити□ ческой активности микрофлоры. При этом угнетение активности гемолитической флоры и восстановление слоя приэпи□ телиальной защиты после лечения также соотносится с положительной динамикой клинической симптоматики, характеризующей состояние тканей пародонта.

Таким образом, коррекция микроэкологических нарушений у пациентов с различной патологией полости рта патогенетически обоснована, а препаратами выбора могут быть Стоматидин и Лизобакт.

В заключении необходимо отметить, что диагностика метаболитов микрофлоры методом ГЖ□хроматографии позволяет диагностировать изменения в микробиоценозе полости рта, подбирать лечение и оценивать его эффективность, используя точные объективные данные при значительном сокращении времени и стоимости исследования, что позволяет использовать данный метод в качестве скринингового для массового обследования пациентов со стоматологической патологией. Препараты Стоматидин и Лизобакт производства компании "Босналек" являются современными антибактериальными средствами для эффективного и безопасного лечения воспалительных заболеваний тканей пародонта, что подтверждается положительной клинической динамикой и изменением содержания и спектра КЖК.

Литература

1. Ардатская М.Д., Иконников Н.С., Минушкин О.Н. // Клиническая лабораторная диагностика. □2004. □№ 9. □С. 63.

2. Бабин В.Н., Минушкин О.Н., Дубинин А.В. и др. Молекулярные аспекты симбиоза в системе хозяин □микрофлора // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатоло□ гии, колопроктологии. □1 998. □№ б. □С. 76□82.

3. Грудянов А.И., Дмитриева Н.А., Фоменко Е.В. Применение пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. □ М.: Медицинское информационное агентство. □2006. □С. 15.

4. Грудянов А.И., Зорина О.А. Методы диагностики воспалительных заболеваний пародонта. □М.: Медицинское информационное агентство. □2009. □С. 112.

5. Иванов В.С. Заболевания пародонта. □4□е изд. перераб. и доп. □М.: Медицинское информационное агентство. □2001. □С. 26□39, 71□77, 95, 1 1 1□126, 178.

6. Кузнецов Е.В., Царев В.Н. Микробная флора полости рта и ее роль в развитии патологических процессов. Терапевтическая стоматология. Учебное пособие. □ М.: МЕДпресс□информ. □2003. □С. 1 78□21 2.

7. Левицкий А.П. Физиологическая микробная система полости рта // ВісННК стоматологе. □2007. □№ 1. □С. 6□11.

8. Лукиных Л.М., Жулев Е.Н., Чупрунова И.Н. Болезни пародонта. Клиника, диагностика, лечение и профилактика. □Н. Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2005. □С. 322.

9. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д. Клиническая лабораторная диагностика. □2004. □№ 2. □С. 19□20, 31□36.

10. Поздеев О.К. Медицинская микробиология / под ред. акад. РАМН В.И. Покровского. □ М.: ГЭОТАР□МЕД, 2001. □ 768 с: ил. □(XXI век).

11. Савичук Н.О., Савичук А.В. Микроэкология полости рта, дисбактериоз и пути его коррекции // Современная стоматология. □2002. □№ 4. □С. 9□12.

12. Свирин В.В., Семенов Э.К., Ардатская М.Д., Семенова Э.Э. Способ диагностики и лечения заболеваний полости рта, сопровождающихся нарушениями микрофлоры: методические рекомендации. □М. □2005. □25 с.

13. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Социально□экологические и клинические последствия дисбаланса микробной экологии человека и животных. □ Том 2. □ М.: Грантъ, 1998. □ С. 272□277.

14. Шендеров Б.А. Роль анаэробных неспорообразующих бактерий в поддержании здоровья человека // Вестник Российской АМН. □1 996. □№ 2. □С. 8□11.

15. Lu SY, Shi Q, Yang SH Bacteriological analysis of sub gingival plaque in adolescents. (Journal Article) Zhonghua Kou Qiang Yi XueZa Zhi 2008 Dec; 43 (12): 737□740.

16. Rambaud, J.□P. Buts, G. Corthier, B. Flourie. Gut microflora. Digestive physiology and pathology. Edited by J.□C. London. John Libbey. Evrotext. 2006. 247 p.