Ссылка для цитирования: И.В. Дармов, И.Ю. Чичерин, И.П. Погорельский, И.А. Лундовских, И.С. Тетерина. **Экспериментальное изучение чувствительности микроорганизмов пробиотиков к антибактериальным препаратам** // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. - № 9. – С. 102-107.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ ПРОБИОТИКОВ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Дармов И.В.[1], Чичерин И.Ю.[2], Погорельский И.П.[1], Лундовских И.А.[1], Тетерина И.С.[1]

[1] Вятский государственный университет, кафедра микробиологии,
[2] ООО «МедСтар»

Погорельский И.П.
610000, г. Киров, ул. Московская, 36
Тел.: (8332) 32-16-50
E-mail: biologia@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение чувствительности микроорганизмов пробиотиков к антибактериальным препаратам.

Материалы и методы. В экспериментах использовали пробиотические микроорганизмы, входящие в состав отечественных и зарубежных коммерческих препаратов. Изучение чувствительности пробиотических микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводили с использованием плотных питательных сред, содержащих расчетные количества антибактериальных препаратов.

Результаты. Установлено, что пробиотические микроорганизмы в основном чувствительны к представителям основных классов антимикробных препаратов. Лишь некоторые из исследованных микроорганизмов устойчивы к 1-4 антибактериальным препаратам.

Заключение. При выборе пробиотиков при лечении дисбактериозов необходимо учитывать, проводилась ли антибактериальная терапия. Использование антибактериальных препаратов даже в терапевтических дозах снижает жизнеспособность пробиотических микроорганизмов и их приживаемость в кишечнике.

Ключевые слова: пробиотические микроорганизмы, антибактериальные препараты, чувствительность, резистентность, выживаемость.

EXPERIMENTAL STUDY OF SENSITIVITY OF PROBIOTIC MICROORGANISMS TO ANTIBACTERIAL DRUGS

I.V. Darmov[1], I.Yu. Chicherin[2], I.P. Pogorelsky[1], I.A. Lundovskikh[1], I.S. Teterina[1]

[1] Vyatka State University, [2] LLC «MedStar»

RESUME

Purpose of the study. Investigation of sensitivity of probiotic microorganisms to antibacterial drugs.

Materials and methods. Probiotic microorganisms from domestic and foreign commercial preparations were used in experiments. The study of sensitivity of probiotic microorganisms to antibacterial drugs was carried out using solid nutrient medium containing calculated amount of antibacterial drugs.

Results. Probiotic microorganisms are mainly sensitive to the representatives of the major classes of antibacterial drugs. Only some of the studied microorganisms are resistant to 1-4 antibiotics.

Conclusion. When choosing a probiotic in the treatment of dysbacteriosis need to consider whether the antibiotic therapy was carried out. The use of antimicrobial drugs, even in therapeutic doses, reduces the viability of probiotic microorganisms and their survival in the gut.

Key words: probiotic microorganisms, antibacterial drugs, sensitivity, resistance, survival.

ВВЕДЕНИЕ

Антибиотики и химиотерапевтические препараты являются основными средствами борьбы с инфекционными заболеваниями бактериальной природы [1]. Однако обилие указанных препаратов часто сопровождается их бессистемным использованием [2; 3], что не только снижает эффективность применения антимикробных препаратов различных классов, но и приводит к ряду побочных эффектов.

К последним следует отнести токсические реакции, поражения паренхимы печени, поражения почек, поражения периферической нервной системы и органов кроветворения, дисбактериозы (дисбиозы), аллергизирующее действие и иммунодепрессивные состояния.

К сожалению, порой даже самые безопасные антибактериальные препараты оказывают отрицательное влияние на организм больного и могут вызвать гибель не только патогенных микроорганизмов в естественных биотопах, но и представителей нормальной микрофлоры человека [3; 4].

Естественно, что в ходе антибактериальной терапии следует применять препараты для восстановления нормальной микрофлоры. В настоящее время при нарушении микробиоценоза кишечника используют современные принципы лечебной коррекции дисбиотических сдвигов, включающие: патогенетическое лечение основного заболевания; селективную деконтаминацию патогенной и условно-патогенной микрофлоры; усиление местного и системного иммунитета; восстановление нормальной микрофлоры с использованием различных средств коррекции нарушений микробиоценоза [4-6].

Основу селективной деконтаминации и заместительной терапии составляют живые бактерии – пробиотики, а также вещества микробного или иного происхождения, оказывающие при естественном способе введения благоприятные эффекты на физиологические функции, биохимические и

поведенческие реакции организма через оптимизацию его микроэкологического статуса [5; 6].

Одной из наиболее частых причин развития дисбактериоза кишечника является широкое применение антибактериальных средств в соответствии со структурой заболеваемости и современными лечебными стандартами. Как осложнение антибиотикотерапии в первую очередь развивается так называемая антибиотико-ассоциированная диарея [7]. По разным данным, ее диагностируют в 4,9 - 25 % случаев [8-9].

В этой связи информация об антибиотико-резистентности (антибиотико-чувствительности) пробиотических микроорганизмов имеет немаловажное значение для врача-клинициста, назначающего больному с лечебной или профилактической целью тот или иной пробиотический препарат. Это тем более важно, что в инструкциях по применению пробиотических препаратов часто содержатся однозначные рекомендации относительно применения пробиотиков как на фоне, так и после антибиотикотерапии.

В основе таких рекомендаций должны лежать принципы доказательной медицины, а сами рекомендации должны учитывать данные экспериментального изучения чувствительности пробиотических микроорганизмов к различным антибактериальным препаратам.

Цель настоящего исследования – оценка чувствительности пробиотических микроорганизмов, входящих в состав коммерческих пробиотических препаратов, к основным антибактериальным соединениям, используемым для экстренной профилактики и лечения системных бактериальных инфекций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В экспериментах исследовали 23 коммерческих пробиотических препарата, характеристика которых и видовой состав микроорганизмов представлены в таблице 1.

1

Выращивание пробиотических микроорганизмов проводили на плотных питательных средах рекомендованного состава [10]. Чувствительность пробиотических микроорганизмов к антибактериальным препаратам определяли с использованием плотных питательных сред, содержащих расчетные количества антибактериальных препаратов [11]. В работе по определению чувствительности пробиотических микроорганизмов использованы представители основных классов антибактериальных препаратов (таблица 2).

2

Концентрация антибактериальных препаратов в питательных средах соответствовала их максимальной концентрации в крови: для гентамицина – 10 мкг·мл$^{-1}$, что соответствует 8-10 мкг·мл$^{-1}$ в крови; для амикацина – 8 мкг·мл$^{-1}$ и 15-25 мкг·мл$^{-1}$; для доксициклина – 5 мкг·мл$^{-1}$ и 3-5 мкг·мл$^{-1}$; для рифампицина – 10 мкг·мл$^{-1}$ и 7-10 мкг·мл$^{-1}$; для ципрофлоксацина – 10 мкг·мл$^{-1}$ и 2-3 мкг·мл$^{-1}$ соответственно и т.д.

При определении чувствительности пробиотических микроорганизмов к антибактериальным препаратам использовали взвеси пробиотических микроорганизмов в изотоническом растворе хлорида натрия в концентрации (1,0±0,3)·10^{7} бактерий·мл$^{-1}$. После инкубирования чашек Петри с посевом бактериальных взвесей в течение 48 часов при температуре 37 °С сравнивали интенсивность роста бактерий на контрольной и опытной (с антибактериальными препаратами) средах, на основании чего судили об устойчивости или чувствительности пробиотических микроорганизмов к лечебным препаратам.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты экспериментов по определению чувствительности пробиотических микроорганизмов представлены в таблице 3.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Приведенные в таблице 3 результаты свидетельствуют о том, что большинство пробиотических микроорганизмов чувствительны в опытах *in vitro* к представителям основных классов антимикробных препаратов в концентрациях в плотных питательных средах, соответствующих максимальным концентрациям препаратов в крови.

Лишь некоторые пробиотические микроорганизмы устойчивы к 1-4 антибактериальным препаратам: Бификол и Линекс – к одному (рифампицину, ампициллину соответственно); Бактисубтил, Колибактерин и Лактобактерин – к двум (хлорамфениколу и бисептолу, рифампицину и бисептолу, доксициклину и налидиксовой кислоте (неграму) соответственно); Примадофилус Бифидус – к трем (ампициллину, доксициклину и налидиксовой кислоте (неграму)); Бифиформ – к четырем препаратам (гентамицину, рифампицину, бисептолу и налидиксовой кислоте (неграму)).

Одновременный прием антибактериальных препаратов с пробиотиками, как это предлагается C. Koning et al. [12], установивших положительное влияние на состав кишечной микробиоты у добровольцев, получавших амоксициллин и многокомпонентные пробиотики на основе *Saccharomyces boulardii* и *Enterococcus SF68*, очевидно возможен, но с учетом оценки чувствительности или резистентности пробиотических микроорганизмов к планируемым к назначению антибактериальным препаратам.

О необходимости именно такого подхода свидетельствуют данные Б.А. Шендерова, определившего концентрацию антибиотиков в фекалиях людей после орального введения терапевтических доз лекарства [13]. Так, концентрация в фекалиях ампициллина может достигать 480 мкг·г$^{-1}$, канамицина – 1000-24000 мкг·г$^{-1}$, пефлоксацина – 122-645 мкг·г$^{-1}$, рифампицина

– 142-354 мкг·г$^{-1}$, хлорамфеникола – 500-5000 мкг·г$^{-1}$, ципрофлоксацина – 185-2200 мкг·г$^{-1}$ и т.д.

Указанные концентрации антибиотиков во много раз превосходят минимальную подавляющую концентрацию препарата, определенную для чувствительного микроорганизма, например, для пробиотического микроорганизма или представителей нормальной микрофлоры, что не может не сказаться на эффективности пробиотикотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом экспериментальных данных, полученных в настоящей работе, можно утверждать, что в адекватном выборе антибактериального средства для комплексной терапии дисбактериозов большое значение имеет оценка чувствительности пробиотических микроорганизмов к назначаемым врачом лечебным препаратам. Правильность их использования в сочетании с пробиотиками позволит с высокой эффективностью проводить коррекцию и профилактику нарушений микробиоценоза в каждом конкретном случае.

Необходимо подчеркнуть, что с учетом высокой чувствительности микроорганизмов пробиотиков, входящих в состав коммерческих препаратов, к антибактериальным средствам еще более актуальным становится использование пребиотиков, обладающих устойчивостью к антибиотикам, что позволяет их совместное использование.

К таким перспективным препаратам можно отнести пребиотик нового поколения Стимбифид, обладающий высокой эффективностью при нарушениях микробиоценоза кишечника [5, 14], в том числе при одновременном использовании антибиотикотерапии [6].

Таблица 1. Характеристика коммерческих пробиотических препаратов, использованных в экспериментах

Порядковый номер	Название препарата, серия	Фирма (предприятие) и страна изготовитель	Форма выпуска	Видовой состав микроорганизмов и их содержание	Срок годности, процент
1	Ацилакт, 040211	ЗАО «Фирма «Витафарма», Россия	Таблетки	*L.acidophilus* 100 аш; *L.acidophilus* NK_1, *L.acidophilus* $К_3Ш_{24}$; в 1 таблетке $1\cdot10^7$ бактерий	84
2	Ацилол, 08	ЗАО «Фармацевтическая фирма «ЛЕККО», Россия	Капсулы	*Lactobacillus sp.*, в 1 капсуле $1\cdot10^7$ бактерий	92
3	Бактисубтил, 0492	ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия	Капсулы	*B.cereus* IP 5832; в 1 капсуле 35 мг субстанции	91
4	Биоспорин, 149-0805	Филиал ФГУ 48 ЦНИИ МО РФ - ЦВТП БЗ, Россия	Флаконы по 2 дозы	*B.subtilis* 3, *B.lichenifornus* 31; в 1 дозе $1\cdot10^9$ бактерий	60
5	Бифидумбактерин, 315-6	ФГУП «НПО «Микроген»; Россия	Флаконы по 5 доз	*B.bifidum* № 1 или № 791; в 1 дозе $1\cdot10^7$ бактерий	25
6	Бифидумбактерин форте, 16-40311	ЗАО «Партнер», Россия	Пакеты с порошком по 5 доз	*B.bifidum* № 1; в 1 пакете $5\cdot10^7$ бактерий	100
7	Бифилиз (ВИГЭЛ), 50	ООО «Фирма «Фермент», Россия	Флаконы по 5 доз	*B.bifidum* № 1; в 1 дозе $1\cdot10^7$ бактерий	75
8	Бификол, 15/4	ФГУП «НПО «Микроген», Россия	Флаконы по 5 доз	*B.bifidum* № 1, *E.coli* М-17; в 1 дозе $1\cdot10^7$ бактерий	16
9	Бифистим лакто, 1201	ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова, Россия	Пакеты с порошком по 2 г	*B.adolescens, B.bifidum, B. longum*; в 1 г порошка $1\cdot10^8$ бактерий	58
10	Бифиформ, 226106	«Ферросан А/С», Дания	Капсулы	*B.longum, E. faecium*; в 1 капсуле $1\cdot10^7$ бактерий	75
11	Бифиформ (комплекс) № 30, 227377	«Ферросан А/С», Дания	Таблетки	*Bifidobacterium BB*^{TM} $1\cdot10^9$ КОЕ, *L.rhamnosus* GG $1\cdot10^9$ КОЕ; *L. acidophilus* LA-5 $2\cdot10^8$ КОЕ в 1 таблетке	83
12	Бифолак, 7950125	«Бифодан А/С DK-3390», Дания	Капсулы	*L.rhamnosus, L. longum* без указания количественного содержания в капсуле	34
13	Колибактерин, 813-20311	ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова, Россия	Флаконы по 5 доз	*E.coli* М-17; в 1 дозе $10\cdot10^9$ бактерий	75

Порядковый номер	Название препарата, серия	Фирма (предприятие) и страна изготовитель	Форма выпуска	Видовой состав микроорганизмов и их содержание	Срок годности, процент
14	Лактобактерин, 15/6	ФГУП «НПО «Микроген», Россия	Флаконы по 5 доз	*L.plantarum 8P-A3* (возможны *L.plantarum* 38, *L.fermentum* 90T-C4, *L.fermentum* 39); в 1 дозе $2 \cdot 10^9$ бактерий	25
15	Линекс, BF 9149	Лек g.g., Словения	Капсулы	*L.acidophilus, B.infantis, E. faecium;* в 1 капсуле 280 мг. В 1 г порошка Лебенин по 300 мг каждого из микроорганизмов	79
16	Наринэ, СДС. 500051	ООО «НАРЭКС», республика Армения	Капсулы	*L.acidophilus n.v. Ep 317/402;* в 1 капсуле 100 мг лиофилизированной культуры	96
17	Нормобакт (пробиотик + пребиотик), 298492	Chr. Hansen A/S, Дания, Медана Фарма А.О., Польша	Пакеты (саше) с порошком по 3 г	*L.acidophilus (La-5), Bifidobacterium (BB-12);* в 1 саше $4 \cdot 10^9$ бактерий + фруктозоолигосахариды	91
18	Биокомплекс «Нормофлорин-$Б_1$», 0411	ООО «НПП Бифилюкс+», Россия	Флакон 100 мл	*B.bifidum, B.longum;* в 1 мл $1 \cdot 10^{10}$ бактерий	62
19	Биокомплекс «Нормофлорин-Д», 0407	ООО «НПП Бифилюкс+», Россия	Флакон 100 мл	*L.casei* $1 \cdot 10^9$, *B.longum, B. bifidum;* $1 \cdot 10^8$ бактерий в 1 мл	70
20	Биокомплекс «Нормофлорин-Л», 0410	ООО «НПП Бифилюкс+», Россия	Флакон 100 мл	*L.acidophilus*; в 1 мл $1 \cdot 10^9$ бактерий	80
21	Примадофилус Бифидус, 77.99.23.2 У 2809.4.09	Нейчерс Вэй Продактс, Инк., США	Капсулы	*B.breve, B.longum, L.rhamnosus, L.acidophilus;* в 1 капсуле $3{,}9 \cdot 10^9$ бактерий	83
22	Пробифор, 2-10211	ЗАО «Партнер», Россия	Пакеты с порошком	*B.bifidum № 1;* $5 \cdot 10^8$ бактерий в порошке 1 пакета	88
23	Споробактерин жидкий, суспензия для приема внутрь, 311110	ООО «Бакорен», Россия	Флакон – капельница 10 мл	*B.subtilis 534;* в 1 мл $1 \cdot 10^9$ КОЕ	79

Таблица 2. Перечень использованных антибактериальных препаратов

Класс	Международное название	Фирменное название	Фирма (предприятие) и страна-изготовитель	Лекарственная форма
Пенициллины	Ампициллин	Ампициллина натриевая соль	ОАО «Биосинтез», Россия	П
Цефалоспорины 3-го поколения	Цефтриаксон	Цефтриаксона натриевая соль	ЗАО «Брынцалов-А», Россия	ИН
Аминогликозиды	Амикацин	Амикацина сульфат	ОАО «Синтез», Россия	ИН
	Гентамицин	Гентамицина сульфат	Эхо НПАО, Россия	ИН
Тетрациклины	Доксициклин	Доксициклина гидрохлорид	ЗАО «Брынцалов-А», Россия	П
Анзамицины	Рифампицин	Рифампицин-Ферейн	ЗАО «Брынцалов-А», Россия	П
Фениколы	Хлорамфеникол	Левомицетин	Фармстандарт – Томскхимфарм ОАО, Россия	П
Нефторированные хинолоны	Налидиксовая кислота	Неграм	KRKA, Словения	П
Фторхинолоны 2-го поколения	Ципрофлоксацин	Ципрофлоксацина гидрохлорид	ОАО «СТИ-МЕДСОРБ», Россия	П
Сульфаниламиды, комбинированные с диаминопиримидином	Сульфаметоксазол + триметоприм (Бисептол)	Бисептол	Пабяницкий фармацевтический завод Польфа, Польша	П

Примечания:
1. «П» – лекарственная форма для перорального введения.
2. «ИН» – лекарственная форма для парентерального введения.

Таблица 3. Результаты определения чувствительности пробиотических микроорганизмов к представителям основных классов антибактериальных препаратов

Порядковый номер	Название препарата	Пробиотические микроорганизмы	Чувствительность / устойчивость микроорганизмов к антибактериальным препаратам в концентрациях … мкг·мл$^{-1}$									
			Ap_{10}	Cef_{10}	Amk_{8}	Gm_{10}	Dox_{5}	Rif_{10}	Cm_{10}	Bis_{50}	Nal_{10}	Cfc_{10}
1	Ацилакт	*L.acidophilus* 100 аш; *L.acidophilus* NK_1, *L.acidophilus* K_3III_{24}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	Аципол	*Lactobacillus sp.*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	Бактисубтил	*B.cereus* IP 5832	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-
4	Биоспорин	*B.subtilis* 3, *B.licheniformus* 31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	Бифидумбактерин	*B.bifidum* № 1 или № 791	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	Бифидумбактерин форте	*B.bifidum* № 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	Бифилиз (ВИГЭЛ)	*B.bifidum* № 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	Бификол	*B.bifidum* № 1, *E.coli* М-17	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
9	Бифистим лакто	*B.adolescens, B.bifidum, B. longum*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	Бифиформ	*B.longum, E. faecium*	-	-	-	+	-	+	-	+	+	-
11	Бифиформ (комплекс) № 30	*Bifidobacterium* BB^{TM}, *L.rhamnosus* GG, *L.acidophilus* LA-5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	Бифолак	*L.rhamnosus, L. longum*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	Колибактерин	*E.coli* М-17	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-

Порядковый номер	Название препарата	Пробиотические микроорганизмы	Чувствительность / устойчивость микроорганизмов к антибактериальным препаратам в концентрациях … мкг·мл$^{-1}$									
			Ap_{10}	Cef_{10}	Amk_{8}	Gm_{10}	Dox_{5}	Rif_{10}	Cm_{10}	Bis_{50}	Nal_{10}	Cfc_{10}
14	Лактобактерин	*L.plantarum 8P-A3 (L.plantarum* 38, *L.fermentum* 90T-C4, *L.fermentum* 39)	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-
15	Линекс	*L.acidophilus, B.infantis, E. faecium*	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	Наринэ	*L.acidophilus n.v. Ep 317/402*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	Нормобакт	*L.acidophilus (La-5), Bifidobacterium (BB-12)*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	Биокомплекс «Нормофлорин Б$_1$»	*B.bifidum, B.longum*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	Биокомплекс «Нормофлорин-Д»	*L.casei, B.longum, B. bifidum*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	Биокомплекс «Нормофлорин-Л»	*L.acidophilus*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	Примадофилус Бифидус	*B.breve, B.longum, L.rhamnosus, L.acidophilus*	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-
22	Пробифор	*B.bifidum № 1*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23	Споробактерин жидкий, суспензия для приема внутрь	*B.subtilis 534*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечания.

1. Обозначения антибактериальных препаратов: Ap – ампициллин, Cef - цефтриаксон, Amk – амикацин, Gm – гентамицин, Dox – доксициклин, Rif – рифампицин, Cm – хлорамфеникол (левомицетин), Bis – бисептол, Nal – налидиксовая кислота (неграм), Cfc – ципрофлоксацин.

2. «+» - наличие устойчивости к антибактериальному препарату, «-» - отсутствие устойчивости к антибактериальному препарату

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарева Т.А., Калининский В.Б., Борисевич К.В. и соавт. Современное состояние и перспективы решения проблемы повышения эффективности экстренной профилактики и лечения системных бактериальных инфекций // Молекулярная медицина. – 2009. – № 5. – С. 21-25.

2. Оболенский В.Н., Аронов Л.С., Родоман Г.В. и соавт. Антибиотикопрофилактика, антибиотикотерапия и микробиологическая ситуация в хирургическом стационаре // Антибиотики и химиотерапия. – 2004. – Т. 49, № 10. – С. 13-19.

3. Бельмер С.В. Дисбактериоз кишечника как осложнение антибактериальной терапии // Детские инфекции. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 44-48.

4. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и некоторые вопросы микроэкологической токсикологии // Антибиотики и медицинская биотехнология. – 1987. – Т. 32, № 2. – С. 18-24.

5. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Зверков И.В., Чичерин И.Ю. Дисбактериоз кишечника (понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции). Современные возможности пребиотической терапии: учебно-методическое пособие для врачей и курсантов циклов усовершенствования врачей. – М.: Учебно-методический центр управления делами Президента Российской Федерации, 2010. – 50 с.

6. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Чичерин И.Ю. Фруктоолиго- и фруктополисахариды в коррекции и профилактике нарушений микробиоценоза кишечника у больных бронхолегочной патологией, получающих антибактериальную терапию // Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. – 2011. – № 3. – С. 79-87.

7. Шевяков М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики // Антибиотики и химиотерапия. – 2004. – Т. 49, № 10. – С. 26-29.

8. Wistrom J., Worrby S.R., Myhre E.B. et al. Frequency of antibiotic associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study // J. Antimicrob. Chemother. – 2001. – V. 47. – P. 43-50.

9. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea // New Engl. J. Med. – 2002. – V. 346, № 5. – P. 334-339.

10. Иванов В.П., Бойцов А.Г., Коваленко А.Д. и соавт. Совершенствование методов диагностики дисбактериоза толстого кишечника: информационное письмо. – СПб.: Центр госсанэпиднадзора, 2002. – 31 с.

11. Рыжко И.В., Тришина А.В., Веркина Л.М. Отсутствие эффективности левофлоксацина и моксифлоксацина при экспериментальной чуме белых мышей, вызванной возбудителем, устойчивым к налидиксовой кислоте (Nal^r) // Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – Т. 55, № 11-12. – С. 22-24.

12. Koning C., Jonkers D., Stobberingh E., Stockbrugger R. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal flora and bowel habits in healthy volunteers treated with amoxicillin // Abstracts of 12 UEGW, Gut 2004; 53: Suppl. VI: A207.

13. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание: в 3 т. Том 1: Микрофлора человека и животных и ее функции. – М.: Изд-во ГРАНТЪ, 1998. –288 с.

14. Грачева Н.М., Малышев Н.А., Чичерин И.Ю. и соавт. Фруктоолигосахариды и фруктополисахариды в комплексном лечении больных желудочно-кишечными заболеваниями с явлениями дисбактериоза кишечника // Инфекционные болезни. – 2010. – т. 8. - №1. – с. 107-111.