

УДК 615.282.03

АВТОРСКИЙ СИНБИОТИК С АНТИМИКОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ: ОСНОВНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

И.В. Белова¹, А.Г. Точилина¹, И.В. Соловьева¹, Е.И. Ефимов¹, Г.И. Григорьева¹, Н.А. Новикова¹, Л.Г. Лазарева², Л.В. Сидоренко², В.М. Лазарев³, Н.И. Малахова³, Т.П. Иванова¹,

¹ФГУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной»,

²МЛПУ «Детская городская клиническая больница № 27 «Айболит», ³МЛПУ «Городская клиническая больница № 12»

Белова Ирина Викторовна – e-mail: lab-lb@yandex.ru

В статье приведена характеристика биологических свойств лактобацилл, составляющих композицию стартерных культур нового авторского синбиотика «LL-комплекса». Установлено наличие антимикотической активности пробиотика в эксперименте *in vitro*. Показана высокая эффективность его применения при заболеваниях, осложненных кандидозным дисбиозом в педиатрии и при заболеваниях кандидозной этиологии в гинекологической практике.

Ключевые слова: микрофлора, синбиотик, кандидозный дисбиоз, антимикотическая активность.

The characteristics of biological properties of lactobacillus that compose the formula of starter cultures in new author's synbiotic «LL-complex» can be found in the article. The presence of antimycotic activity of probiotic has been ascertained during the *in vitro* experiment. Its high efficiency is shown during the application in treatment of diseases, complicated with candidal dysbiosis in pediatrics, and diseases of candidal aetiology in gynaecological practice.

Key words: microflora, synbiotic, candidal dysbiosis, antimycotic activity.

Введение

Грибы рода *Candida* широко распространены в природе, часто контаминируют почву, воду, продукты питания, бытовые поверхности. В свою очередь, слизистые оболочки являются «открытыми системами» макроорганизма, непрерывно контактирующими с окружающей средой. Таким образом, контакт слизистых оболочек человека и *Candida* spp. — ординарный факт, что и объясняет значительную распространенность транзитного кандидоносительства в популяции людей. *Candida* spp. не представляет серьезную угрозу здоровью иммунокомпетентного человека. В то же время на фоне увеличения числа пациентов с нарушениями в системе антимикробной резистентности наблюдается значительный рост выявления неинвазивного, так называемого кандидозного дисбиоза. Даже без внедрения вглубь эпителия, *Candida* spp. могут вызвать патологию человека [1].

Первичные метаболиты *Candida albicans*, например, являются аллергенами. Резорбция в кишечнике продуктов метаболизма грибов рода *Candida*, их плазмокоагулаза, протеазы, липофосфорилазы, гемолизин и эндотоксины могут вызвать специфическую интоксикацию и вторичный иммунодефицит. Это потенциально опасно в плане развития микогенных аллергических заболеваний — специфической бронхиальной астмы, атопического дерматита, крапивницы [2, 3]. Наконец, за счет взаимодействия с представителями нормобиоты — условно-патогенными микроорганизмами (УПМ) семейств Enterobacteriaceae, Staphylococcaceae, Pseudomonadaceae и др. — *Candida* spp. могут индуцировать дисбиоз и микст-инфекцию слизистых оболочек [4].

Ключевым фактором начала кандидозного процесса является нарушение неспецифической и специфической резистентности организма, как на местном, так и на общем уровне.

К факторам неспецифической резистентности традиционно относят адекватный баланс десквамации и регенерации эпителиоцитов, мукополисахариды слизи, нормальную микробиоту биопленки слизистых оболочек, (*Bifidobacterium*

spp., *Lactobacillus* spp., *Escherichia coli*, *Peptostreptococcus* spp.), перистальтическую активность и кислотно-ферментативный барьер пищеварительного тракта. Показано, например, что лечение больных пробиотиками значительно снижает содержание грибов рода *Candida* в микрофлоре просвета толстой кишки [1].

Цель работы: создание нового пробиотика с выраженным антимикотическим действием на основе лактобацилл. Оценка эффективности включения его в комплекс лечебных мероприятий при различных заболеваниях, осложненных дисбиозом кишечника с преимущественным выделением грибов рода *Candida*.

Материалы и методы

В работе использовали штаммы-продуценты рода *Lactobacillus* из Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов. Антагонистическую активность лактобацилл и готового препарата на их основе в отношении УПМ, в том числе грибов рода *Candida*, исследовали методом отсроченного антагонизма [5].

Биосовместимость лактобацилл определяли методом наложенных капель [6].

Для изучения выживаемости штаммов-продуцентов пробиотиков в кислой среде была создана упрощенная модель, имитирующая нормацидное и гиперацидное состояние желудка человека. Растворы со значением pH 1,0 и 2,0 получали путем смешивания жидкой питательной среды и 0,1 M HCl. В 9 мл приготовленного раствора вносили по 1 мл генерации изучаемой культуры и выдерживали в течение 30 минут и 1 часа. По 1 мл культуры до начала исследования (контроль) и после экспозиций раститровывали на стандартной питательной среде до разведения 10^{-12} для определения количества микроорганизмов, выживших после стрессового воздействия.

Изучение антибиотикорезистентности проводили методом серийных разведений в жидкой среде с чистыми субстанциями антибиотиков в соответствии с МУК 4.2.1890-04 [7].

Антибиотики отбирались с учетом групповой принадлежности – по одному антибиотику из каждой группы (всего 14 групп): группа пенициллинов (ампициллин), хлорамфениколов (хлорамфеникол), рифампицинов (рифампицин), аминогликозидов (гентамицин), цефалоспоринов первого поколения (цефалотин), второго поколения (цефаклор), третьего поколения (цефотаксим), четвертого поколения (цефепим), нитроимидазолов (метронидазол), фторхинолонов (ципрофлоксацин), гликопептидов (ванкомицин), полипептидов (полимиксин), сульфаниламидов (сульфаниламид), нитрофуранов (фуразолидон).

Изучение микрофлоры просвета толстой кишки проводилось в соответствии с Методическими рекомендациями по методу, модифицированному в ННИИЭМ [8, 9]. Интерпретацию результатов анализов проводили по разработанным нами критериям с учетом ОСТА 91500.11.0004-2003 [9, 10]. Изучение микрофлоры репродуктивного тракта и оценка результатов проводились по методу, разработанному в ННИИЭМ [10, 11].

Клиническая апробация вновь разработанного пробиотика «LL-комплекс» проводилась в МЛПУ «Детская городская клиническая больница № 27 «Айболит» и МЛПУ «Городская клиническая больница № 12». В гастроэнтерологическом отделении педиатрического стационара было обследовано 66 детей в возрасте 2–15 лет, со следующими заболеваниями: хронический гастродуоденит, дискинезия различных отделов желудочно-кишечного тракта, atopические дерматит и бронхиальная астма, у которых был заподозрен дисбиоз кандидозной этиологии. Исследование микрофлоры толстой кишки проводилось при госпитализации детей и через 21–25 дней. Пациенты были разделены на две сопоставимые по возрасту, диагнозам и тяжести течения основного заболевания группы (по 33 человека в каждой): контрольная группа получала базовую терапию, адекватную выявленному заболеванию и плацебо. Вторая группа наряду с базовыми препаратами получала жидкий пробиотик «LL-комплекс» по 5 мл в сутки.

На базе МЛПУ «Городская клиническая больница № 12» в отделении гинекологии БАД к пище «LL-комплекс» была включена в алгоритм лечебных мероприятий в качестве пробиотической составляющей диетотерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), осложненных кандидозом, под наблюдением находилось 60 пациенток репродуктивного возраста (от 17 до 40 лет). Все обследованные женщины были разделены на 2 сопоставимые по диагнозам и тяжести течения основного заболевания группы: в первую вошли пациентки, которым в стандартную комплексную терапию, наряду с антибиотиками и противогрибковыми препаратами был включен жидкий пробиотик «LL-комплекс», обладающий как антимикотическим, так и мягким иммуномодулирующим действием. Пробиотик назначался per os и per vaginum с первого дня назначения противомикробной терапии, курс составлял в среднем 25 дней. Пациентки контрольной группы получали аналогичный курс лечения с плацебо вместо пробиотика.

Результаты и их обсуждение

Штаммы, зарегистрированные в качестве производственных и производственно-перспективных, обладают рядом важнейших биологических свойств и технологических характеристик (безвредность, антагонизм к УПМ и патоген-

ным микроорганизмам, скорость накопления биомассы, кислотность сброживаемого субстрата, органолептические свойства готового продукта, биологическая стабильность, адгезивность, биосовместимость, антибиотикорезистентность и др.).

Из ряда высокотехнологичных штаммов для нового синбиотика с антимикотической активностью были выбраны штаммы *L. plantarum* и *L. fermentum*, по биологическим свойствам удовлетворяющие предъявляемым требованиям.

Нами установлено, что изученные производственно-перспективные штаммы лактобацилл видов *L. plantarum* и *L. fermentum* обладают высокой или очень высокой степенью антагонистической активности в отношении представителей родов *Salmonella*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Escherichia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Staphylococcus*, группы неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОб). Активность *L. plantarum* и *L. fermentum* против грибов рода *Candida* также была охарактеризована как высокая (рис. 1).

Полученные данные стали отправной точкой конструирования нового пробиотика с антимикотической активностью на основе этих штаммов лактобацилл.

Важным свойством штаммов-продуцентов многокомпонентных жидких пробиотиков является их биосовместимость, то есть способность к совместному культивированию и/или хранению.

В результате проведенного эксперимента по изучению биосовместимости со штаммами других видов лактобацилл штаммы *L. plantarum*, *L. fermentum* были отнесены к группе средней антагонистической активности. То есть к микроорганизмам, обладающим выраженной способностью к сосуществованию, что наиболее перспективно в плане выращивания в совместной культуре [12]. Высокая степень биосовместимости этих штаммов, установленная нами впервые в описанном опыте, определила целесообразность их использования в составе композиции для совместного культивирования. Тем более, что выращенные в совместной культуре штаммы-продуценты демонстрировали более высокий уровень антагонизма к *C. albicans*, чем каждый штамм по отдельности при выращивании в монокультуре, что позволило сделать вывод о наличии штаммового синергизма (рис. 1).

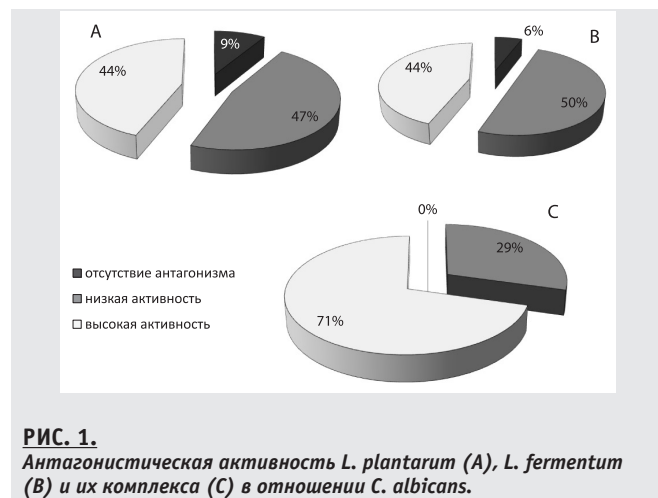


РИС. 1. Антагонистическая активность *L. plantarum* (A), *L. fermentum* (B) и их комплекса (C) в отношении *C. albicans*.

Принимаемые перорально препараты-пробиотики, прежде чем достигнуть непосредственного места действия (толстая

кишка), подвергаются в желудке жесткому воздействию кислой среды, которая является основным фактором, снижающим эффективность пробиотикотерапии. Устойчивость штаммов-продуцентов к агрессивному воздействию желудочного сока увеличивает эффективность действия пробиотиков. При гипоацидных состояниях выживаемость введенных бактерий находится на относительно высоком уровне, поэтому наибольший интерес для исследования представляли условия гиперацидности (рН 1,0) и нормацидности (рН 2,0).

Нами выявлено, что *L. plantarum* и *L. fermentum* обладают относительно высоким уровнем кислотоустойчивости: при воздействии кислой рН, соответствующей состоянию нормацидности и гиперацидности, количество живых микроорганизмов в пробиотике снижается незначительно – на 1 порядок и меньше. Это позволяет сделать вывод, что штаммы-продуценты поступят в кишечник в достаточном количестве и эффективность пробиотика останется на высоком уровне.

Всегда актуальным остается также вопрос изучения антибиотикорезистентности производственно-перспективных штаммов микроорганизмов, причем не только относящихся к разным видам, но и к конкретным штаммам в связи с тем, что часто отмечается штаммовая специфичность этого признака [13]. При интерпретации результатов исследования устойчивости производственных штаммов к антибактериальным средствам для сравнения были использованы величины максимальных концентраций антибиотиков, создающихся в плазме крови при приеме терапевтических доз препаратов (C_{max}) по данным литературы [14]. При этом штамм считали устойчивым к действию антибиотика, если минимальная подавляющая концентрация (МПК) для него была выше, чем C_{max} .

Обнаружено, что штаммы видов *L. plantarum*, *L. fermentum* чувствительны к ампициллину, хлорамфениколу, рифампицину. Выбранные штаммы устойчивы к гентамицину, цефалотину, цефотаксиму, ципрофлоксацину, фуразолидону, тетрациклину, ванкомицину и сульфаниламидам. Штамм *L. fermentum* устойчив к цефаклору, полимиксину, эритромицину.

Безусловно, при отборе штаммов-продуцентов необходимо обращать внимание на природу антибиотикорезистентности, поскольку экстрахромосомные ДНК, детерминирующие устойчивость к лекарственным препаратам, могут являться причиной распространения ее среди патогенной микрофлоры, что осложняет борьбу с инфекционными заболеваниями. Однако, следует отметить, что частота передачи R-плазмид между представителями разных семейств очень низка [15]. Что касается изучаемых нами штаммов, в предыдущие годы в Нижегородском НИИЭМ были проведены исследования их генома. Установлено, что лактобациллы, выбранные нами, обладают внехромосомными элементами малой молекулярной массы [16]. Принято считать, что такие плазмиды не способны к самостоятельному переносу, к тому же у лактобацилл отсутствуют половые ворсинки, что делает практически невозможным передачу генетического материала [17]. Корреляции между антибиотикорезистентностью и наличием плазмид у лактобацилл не отмечают и другие исследователи [13].

Полученные данные об устойчивости лактобацилл к антибиотикам свидетельствуют о том, что изученные штаммы можно применять непосредственно во время антибиотикотерапии, но необходимо учитывать особенности фармако-

динамики и фармакокинетики антибактериальных препаратов.

В состав жидкой БАД к пище «LL-комплекс» на основе гидролизата белка включен пребиотический компонент – фруктоолигосахарид (раффиноза), который способствует селективной стимуляции роста и активизации метаболизма лактобацилл [18]. Таким образом, «LL-комплекс» содержит как пробиотическую, так и пребиотическую составляющие, то есть является синбиотиком. Синбиотик «LL-комплекс» защищен патентом [19].

«LL-комплекс» был включен в алгоритм лечебных мероприятий в гастроэнтерологическом отделении детской больницы № 27 «Айболит». Группы обследованных подробно описаны в разделе «Материалы и методы».

Качественное и количественное исследование микрофлоры толстого кишечника, проведенное при поступлении, показало, что у 81,8% детей основной группы и у 72,7% в контрольной выделялись *C. albicans*, причем в значимых количествах (10^4 КОЕ/мл и более) у 54,5% и 9,1% обследованных соответственно. Ассоциации условно-патогенных микроорганизмов по 2 вида обнаружены у 54,5% детей основной группы и у 18,2% контрольной (рис. 2).

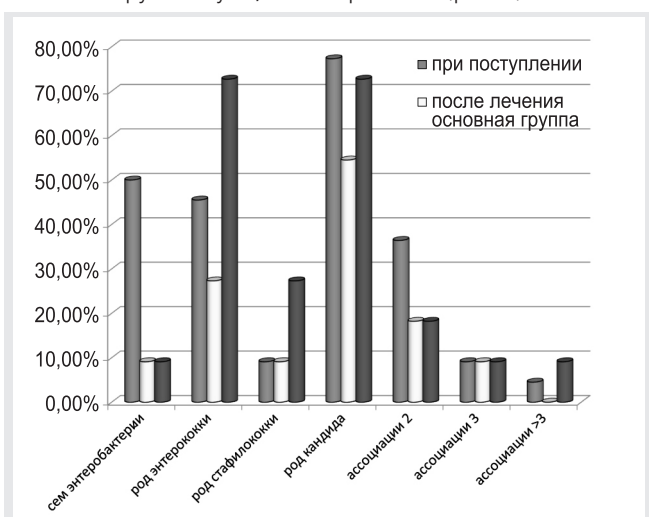


РИС. 2. Характеристика содержания УПМ в микрофлоре кишечника детей при поступлении в стационар и после лечения в основной и контрольной группах.

Облигатная анаэробная флора до лечения в обеих группах выглядела практически одинаково: бифидобактерии в достаточном количестве (10^9 КОЕ/мл и более) выделялись в 36,4% случаев, лактобациллы (10^7 - 10^8 КОЕ/мл) – в 45,5% случаев.

Исследование, проведенное после лечения, показало, что в основной группе (получавших пробиотик) снизилась частота выделения условно-патогенных микроорганизмов в ассоциациях по два вида до 18,2%. Также в основной группе отмечено снижение частоты обнаружения и достоверное снижение количества выделяемых грибов рода *Candida* на два порядка и элиминация грибов в 72,7% (рис. 2).

В контрольной группе в 63,6% произошло увеличение количества выделяемых грибов или появление их в фекалиях после лечения.

Восстановление количества лактобацилл и бифидобактерий до нормы произошло у 81,8% пациентов основной группы против 45,5% контрольной.

Таким образом, опыт использования «LL-комплекса» в алгоритмах лечения в отделении гастроэнтерологии педиатрического стационара показал его выраженную эффективность: улучшился качественный и количественный состав микрофлоры толстой кишки, достоверно снизилось как частота выделения грибов рода *Candida*, так и их количество. Показано, что включение двухкомпонентной биологически активной добавки к пище «LL-комплекс», сконструированной из антагонистически активных штаммов лактобацилл в комплекс лечебных мероприятий детям с гастродуоденальной и аллергологической патологией способствует восстановлению основного компонента нормальной микрофлоры – бифидо- и лактобактерий, предотвращает колонизацию слизистой кишечника детей грибами рода *Candida*, уменьшает риск эндогенного инфицирования и развития кандидоза.

На базе МЛПУ «Городская клиническая больница № 12» в отделении гинекологии пробиотик в форме БАД к пище «LL-комплекс» был включен в алгоритм лечебных мероприятий в качестве пробиотической составляющей диетотерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), осложненных кандидозом. Всем женщинам был поставлен диагноз аднексита в стадии обострения, у 5 пациенток процесс был осложнен пельвиоперитонитом. Оценка гинекологического анамнеза больных показала, что все пациентки имели обострение длительно текущего хронического воспаления гениталий. Нарушения менструального цикла отмечались у 54,4% женщин, репродуктивная функция реализована у 47%. Анализ температурной реакции выявил скорейшую нормализацию показателей в основной группе в среднем на 2 дня раньше, чем в контрольной. Болевой синдром купировался в основной группе в среднем на 4-й день, а в контрольной на 6-й. Длительность госпитализации в обеих группах не отличалась и в среднем составила 23 дня.

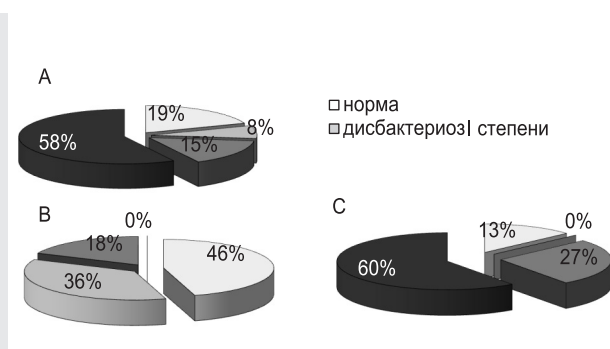


РИС. 3. Характеристика микрофлоры толстой кишки женщин при поступлении в стационар и после курса лечения в основной и контрольной группах.

В первичном анализе (при поступлении) дисбактериоз был выявлен у 80,4% обследованных, причем выраженный и резко выраженный дисбактериоз в 72,7% случаев (рис.3). В значимых количествах (10^5 КОЕ/мл и более) выделялись условно-патогенные микроорганизмы (УПМ) семейства Enterobacteriaceae (*Proteus* spp., *Klebsiella pneumoniae*,

Klebsiella oxytoca, *Citrobacter freundii*) у 23% обследованных; *Staphylococcus* spp. – у 39%. У 73% обследованных грибы рода *Candida* обнаруживались в значимых количествах (10^4 КОЕ/мл и более). У 42% дрожжеподобные грибы выделялись только из толстой кишки, у 27% из толстой кишки и вагины, у 4% только из вагинального содержимого. Практически все выделенные микроорганизмы были идентифицированы как *C. albicans*, лишь в одном случае был выделен вид *C. glabrata*.

Обследование, проведенное после лечения, показало, что в основной группе резко выраженные формы дисбактериоза не обнаруживались, в то время как в контрольной группе происходило нарастание дисбиотического синдрома. К моменту выписки в основной группе микрофлора нормализовалась у 27% женщин, выраженная форма дисбактериоза присутствовала у 18%. В то же время в контрольной группе выраженная и резко выраженная формы дисбактериозов составляли 60% и 27% (рис. 3).

После проведенного лечения с использованием пробиотика «LL-комплекс» количество лактобацилл в кишечнике восстановилось у 81,9% (10^7 – 10^9 КОЕ/мл) обследованных, в то время как в контрольной группе после применения плацебо содержание лактобацилл снизилось до 10^6 КОЕ/мл у 80% обследованных, а у 20% было отмечено резкое угнетение лактофлоры до 10^5 КОЕ/мл и менее.

В основной группе снизилось число находок условно-патогенных микроорганизмов в значимых количествах; ассоциации из 2 видов выявлены у 18,2% обследованных, ассоциации из 3 видов не обнаруживались. В контрольной группе к моменту выписки ассоциации из 2 и 3 видов микроорганизмов выделялись у 46,7% женщин. Кроме того, в основной группе было выявлено снижение количества дрожжеподобных грибов рода *Candida*: до лечения частота выделения в значимых количествах составляла 73%, после лечения в контрольной группе это значение составило 26,7%, в основной группе грибы рода *Candida* в значимых количествах не выделялись (рис. 4).

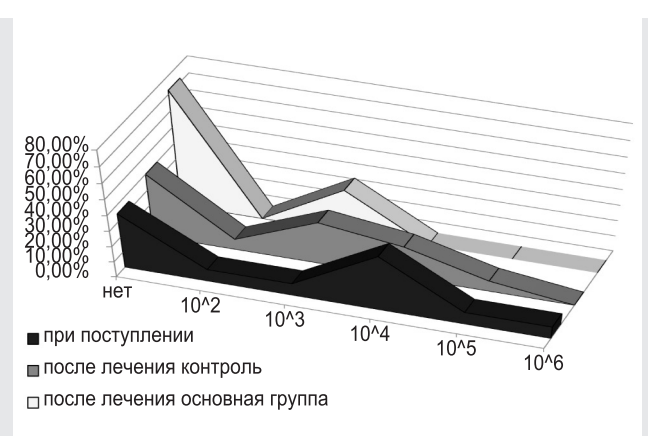


РИС. 4. Частота выделения дрожжеподобных грибов рода *Candida* из кишечника женщин при поступлении в стационар и после проведенного лечения в основной и контрольной группах.

Также у пациенток обеих рассматриваемых групп был изучен качественный и количественный состав микрофлоры влагалища. До лечения выраженные и резко выраженные изменения микробиоценоза влагалища наблюдались у

65,3% женщин и обуславливались, в основном, угнетением лактофлоры и наличием дрожжеподобных грибов рода *Candida* в значимых количествах (10^3 КОЕ/мл и более). После проведенного лечения в контрольной группе частота нарушений микробиоценоза влагалища составила 80%, причем у 26,7% женщин отмечены резко выраженные изменения. В основной группе дисбиоз влагалища был зарегистрирован только в 9% случаев и резко выраженных нарушений микробиоценоза не наблюдалось (рис.5). Микрофлора репродуктивного тракта женщин основной группы нормализовалась у 91% обследованных.

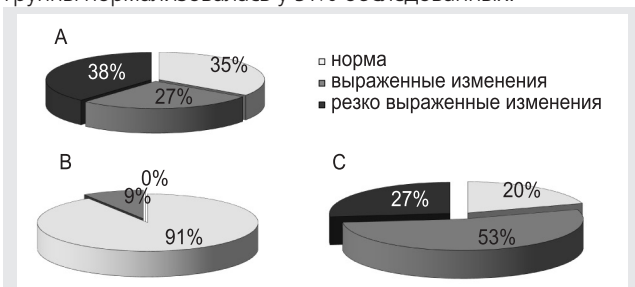


РИС. 5. Характеристика изменений микробиоценоза влагалища обследуемых женщин при поступлении в стационар (А) и после курса лечения в основной (В) и контрольной (С) группах.

Таким образом, проведенные исследования показывают эффективность включения авторского синбиотика «LL-комплекс» в алгоритм лечения воспалительных заболеваний органов малого таза, ассоциированных с *Candida albicans*. Отмечена нормализация микробиоценоза кишечника и влагалища, а также более быстрое, по сравнению с контролем, купирование клинических проявлений заболевания.

Выводы

В результате проведенных исследований был создан новый жидкий синбиотик «LL-комплекс» в форме БАД к пище с выраженной антимикотической активностью. Доказана эффективность включения нового синбиотика «LL-комплекс» в алгоритм лечебных мероприятий в педиатрии при гастроудоденальной и аллергологической патологии, осложненных дисбиозом с избыточным ростом *Candida spp.*, а также в гинекологии, при комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза, ассоциированных с *Candida albicans*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шевяков М.А. Диагностика и лечение кандидоза кишечника. Сучасна гастроентерология. 2004. № 3. С. 56-59.
2. Соболев А.В. Аллергические заболевания органов дыхания, вызываемые грибами: Автореф. дисс. ...д-ра мед. наук. СПб. 1997. 41 с.
3. Cater R.E. Chronic infestinal candidiasis as a possible etiological factor in the chronic fatigue syndrome. Med. Hypotheses. 1995. Vol. 44. P. 507-515.
4. Iwata K. Resent advances in medical and veterinary mycology. Univer. Tokyo Press. 1977. P. 15-25.
5. Ленцнер А.А., Таллмейстер Э.Т., Тоом М.А., Микельсаар М.Э., Воронина М.Н. Об антагонистической активности различных видов лактобацилл по отношению к энтеропатогенной кишечной палочке серологического типа O111B4. Материалы V научн. конф. Таллинского ИЭМИГ. Таллин. 1964. С. 8-9.
6. Глушанова Н.А. Экспериментальное обоснование новых подходов к коррекции микробиоценоза кишечника: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва. 2005. 56 с.
7. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические указания № 4.2.1890-04. Утверждены 04.03.2004.
8. Эпштейн-Литвак Р.В. и др. Бактериологическая диагностика дисбактериоза. Методические рекомендации. М. 1977. 20 с.
9. Диагностика и биокоррекция нарушений антиинфекционного гомеостаза в системе «мать-дитя»: Книга для практического врача. Под ред. Е.И. Ефимова, К.Я. Соколовой. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2004. 376 с.
10. ОСТ 91500.11.0004-2003. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника. - Утвержден приказом МЗ РФ №231 от 09.06.2003. Москва. 2003. 173 с.
11. Соловьева И.В. Характеристика микрофлоры влагалища женщин в норме и патологии: Дисс... канд. мед. наук. Горький. 1986. 145 с.
12. Головач Т.Н. Опыт совместного культивирования лактобацилл. Микробиологический журнал. 2004. № 6. С. 23-25.
13. Шульпекова О.Ю. Применение пробиотиков в клинической практике. РМЖ. 2003. Т. 5. № 1. С. 28-32.
14. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Рук. для практикующих врачей. Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. М.: Литтерра, 2003. 1008 с.
15. Torriani S., Sotilli U., Giorgi A., Vescovo M., Dellaglio F. Plasmid DNA and antibiotic susceptibility in lactobacillus strains from human vagina. Microbiol. alim. nutr. 1988. Vol. 6. № 1. P. 63-68.
16. Фенотаксономия и геносистематика лактобацилл. Под ред. док. биол. н., проф. Г.И. Григорьевой. Н. Новгород. 2009. 248 с.
17. Воробьев А.А., Абрамов Н.А., Бондаренко В.М. и др. Дисбактериозы - актуальные проблемы медицины. Вестн. Росс. АМН. 1997. № 3. С. 4-7.
18. Yun J.W. et al. Fructooligosaccharides - Occurrence, Preparation and Applications. Enzyme a Microbiol. Technol. 1996. Vol. 19. P. 107-117.
19. Патент на изобретение № 2280465 МКИ7, А61К 35/74, А23С9/127, Заявка №2004131097/13 от 25.10.2004, опубликовано 27.07.2006, бюллетень № 21. Способ приготовления пробиотика. Соловьева И.В., Соколова К.Я., Ефимов Е.И., Иванова Т.П., Точилина А.Г., Белова И.В.; заявитель и патенто-обладатель ФГУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора.