

В.Д.Кругликов

РАЗРАБОТКА КРИТЕРИЕВ ОТБОРА ПРОБИОТИЧЕСКИХ БАКТЕРИЙ ДЛЯ РАСШИРЕНИЯ СПЕКТРА ДОСТУПНЫХ ПРОТИВОХОЛЕРНЫХ СРЕДСТВ

ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт», Ростов-на-Дону

Изучена противохолерная активность 40 штаммов различных видов пробиотических бактерий по основным качественным показателям, которые определяли на основе количественных данных. Установлены критерии отбора пробиотических бактерий для использования при холере: антагонистическая активность по отношению к *V. cholerae* – высокая или средняя, адгезивность – только средняя, кислотообразующая активность – только высокая. На экспериментальной модели холеры доказана профилактическая и лечебная эффективность 5 отобранных штаммов лактобацилл и 1 штамма бифидобактерий. Подчеркнута перспективность применения пробиотиков в качестве дополнительных препаратов выбора при холерной инфекции.

Ключевые слова: пробиотические бактерии, холерные вибрионы, антагонизм, адгезивность, кислотообразование, экспериментальная модель холеры.

V.D.Kruglikov

Development of Criteria for Probiotic Bacteria Selection for Broadening the Spectrum of Available Anti-Cholera Drugs

Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don

Studied is the anti-cholera activity of 40 strains from different species of probiotic bacteria according to the main qualitative characteristics, which are determined on the basis of quantitative data. Established are the selection criteria for probiotic bacteria to be used for cholera treatment: antagonistic activity against *V. cholerae* – high or moderate, adhesion – only moderate, acid forming activity – high or moderate. The preventive and medical efficiency of 5 selected strains of lactobacilli and 1 strain of bifidobacterium is demonstrated on the experimental model of cholera. Underlined is the prospective use of probiotics as additional preparations of choice against cholera infection.

Key words: probiotic bacteria, *V. cholerae*, antagonism, adhesion, acid forming, experimental model of cholera.

Антибиотикорезистентность возбудителя холеры, отсутствие эффективной вакцинопрофилактики, возможность формирования вибрионосительства и негативные последствия перенесенной инфекции обуславливают необходимость совершенствования подходов к профилактике и лечению этого заболевания, ориентированных на разработку препаратов, альтернативных антибиотикам: бактериофагов, бактериоцинов, пептидов животного и растительного происхождения, веществ, блокирующих активность поверхностных структур бактерий и др. [1, 3, 4]. Для решения этой проблемы могут быть рассмотрены возможности расширения спектра противохолерных средств за счет дополнительного использования недорогих, неантибиотических, потенциально терапевтических и профилактических средств – пробиотиков (лечебно-диетических продуктов и биотерапевтических препаратов) [7, 10]. Перспектива использования того или иного пробиотика и при холерной инфекции диктует необходимость определения критериев отбора пробиотических штаммов для обеспечения противохолерного действия препарата. При этом комплекс биотехнологических свойств пробиотиков определяется не только видом бактерий, но зависит от конкретного штамма [9]. В настоящее время отсутствуют критерии противохолерной активности пробиотических бактерий с учетом биологии возбудителя холеры и особенностей патогенеза этой инфекции.

Цель исследования – тестирование *in vitro* штам-

мов пробиотических бактерий, составляющих основу коммерческих пробиотиков и штаммов, являющихся перспективными в качестве производственных, по основным параметрам биологической активности с определением критериев соответствия противохолерной эффективности и с подтверждением данных на экспериментальной модели холеры.

Материалы и методы

В работе использовали 40 штаммов пробиотических бактерий, относящихся к родам *Lactobacillus* (25), *Bifidobacterium* (8), *Bacillus* (3), *Escherichia* (2), *Enterococcus* (1) и *Saccharomyces* (1), полученных из Всероссийской коллекции микроорганизмов; 40 музейных и свежевыделенных штаммов холерных вибрионов различных биоваров и серогрупп, в том числе токсигенных. Для экспериментального моделирования холеры применяли штамм *V. cholerae* eltor 5879. Штаммы холерных вибрионов были предоставлены музеем живых культур РостНИПЧИ.

Изучение пробиотических штаммов по основным биотехнологическим параметрам (антагонизм, адгезивность и кислотообразующая активность) проводили в соответствии с МУК 4.2.2602-10 с адаптацией методик специфике исследований. Так, при выявлении антагонистической активности пробиотических бактерий по отношению к холерным вибрионам методом отсроченного антагонизма использовали ав-

торскую плотную питательную среду на основе автолизата селезенки крупного рогатого скота. Это обеспечивало получение сравнимых результатов оценки выраженности антагонизма пробиотиков (различной родовой принадлежности) к холерным вибрионам, что не представлялось возможным при использовании плотной питательной среды МРС-5 (рН 7,4±0,1), рекомендованной для изучения антагонизма пробиотиков [8], так как на этой среде штаммы *V. cholerae* не росли. Учет результатов антагонистической активности производили с использованием авторской качественной шкалы оценки на основе количественных показателей: низкая степень антагонизма – зона ингибирования ≤ 6,0–15,0 мм; средняя – 15,1–29,0 мм и высокая – ≥ 29,1 мм [6].

Адгезивность оценивали только по одному из рекомендуемых показателей – по среднему показателю адгезивности (СПА) к эпителиальным клеткам кишечника белых мышей с применением соответствующей шкалы оценки (число микробов на 1 эпителиальную клетку): слабая адгезивность СПА = 1–5, средняя – СПА = 5–10, высокая – СПА выше 10. Кислотообразующую активность лактобацилл и бифидобактерий определяли в градусах Тернера (°Т) объемным методом нейтрализации кислоты в присутствии индикатора и оценивали по авторской шкале: ≤ 99,9 °Т – слабая, 100,0–149,9 °Т – средняя, ≥ 150,0 °Т – сильная [6].

Оценку результатов тестирования *in vitro* штаммов пробиотических бактерий по основным параметрам биологической активности проводили по сочетанию качественных показателей, которые определяли на основе количественных данных.

Профилактическую и лечебную эффективность отобранных штаммов изучали по известным методикам на модели кроликов-сосунков [2]. В обоих случаях использовали 2-суточные культуры пробиотиков на обезжиренном молоке, которые вводили внутривентрикулярно (в/ж) в дозе 1,0 мл, концентрации $(3,0 \pm 0,3) \cdot 10^7$ м.к./мл. Заражение производили штаммом *V. cholerae* eltor 5879 в/ж в дозе 1,0 мл (18 ч агаровой культурой в 3 % растворе соды), в концентрации $(1,0 \pm 0,1) \cdot 10^8$ м.к./мл. При изучении профилактического действия пробиотических бактерий их культуры вводили перед заражением в течение 7 сут, 1 раз в день, а заражали на 8-е сутки (рис. 1). При оценке лечебного действия пробиотических бактерий их культуры вводили троекратно – через 6, 12 и 24 ч после заражения (рис. 2). Контроль – стерильное обезжиренное молоко в той же дозе, кратности и режиме введения.

Результаты и обсуждение

Антагонистическая активность пробиотических бактерий и степень ее выраженности по отношению к штаммам холерных вибрионов различного происхождения являлась одним из основных биотехнологических параметров, определяющим целесообразность и объем последующих исследований. В результате проведенного скрининга культур пробиотических бактерий по степени выраженности антагонистиче-

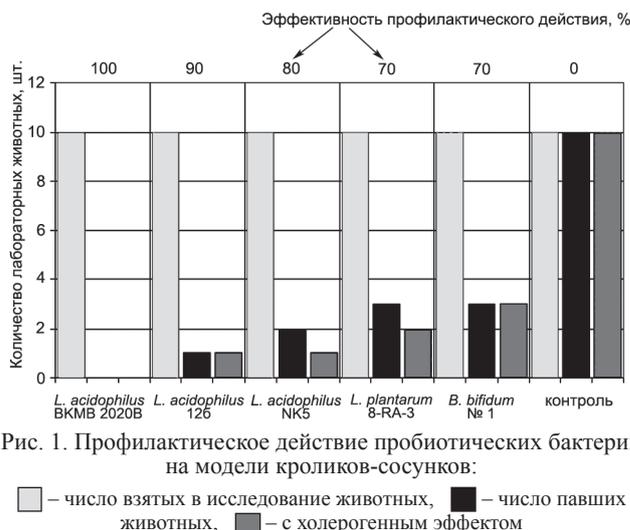


Рис. 1. Профилактическое действие пробиотических бактерий на модели кроликов-сосунков:

ской активности было установлено, что все взятые в исследование культуры пробиотиков, кроме дрожжей *Saccharomyces boulardii*, обладали антагонизмом по отношению к *V. cholerae*. Однако степень интенсивности антагонистического действия существенно различалась. Антагонистическая активность культур рода *Escherichia*, *Enterococcus* и *Bacillus* была оценена как низкая, поэтому указанные микроорганизмы не вошли в число пробиотических бактерий, перспективных для дальнейшего изучения возможности их использования при холере. Как показано в таблице, высоко- и среднеактивные антагонисты холерных вибрионов преимущественно относились к роду *Lactobacillus* и виду *L. acidophilus*, а из представителей рода *Bifidobacterium* – только к виду *B. bifidum*. Только штаммы *L. acidophilus* BKM В 2020 Д, *L. acidophilus* 126, *L. acidophilus* NK5, *L. plantarum* 8 RA-3 и *B. bifidum* № 1 проявили высокую и среднюю степень антагонистической активности ко всем серогруппам холерных вибрионов. Среди остальных штаммов лактобацилл и бифидобактерий отмечалась низкая активность к тем или иным биоварам и серогруппам вибрионов. Наиболее чувствительными к исследуемым пробиотическим культурам оказались штаммы холерных вибрионов O1 серогруппы классического биовара, наименее – холерные вибрионы O139 серогруппы, а штаммы *V. cholerae* O1 eltor и *V. cholerae* non O1/O139

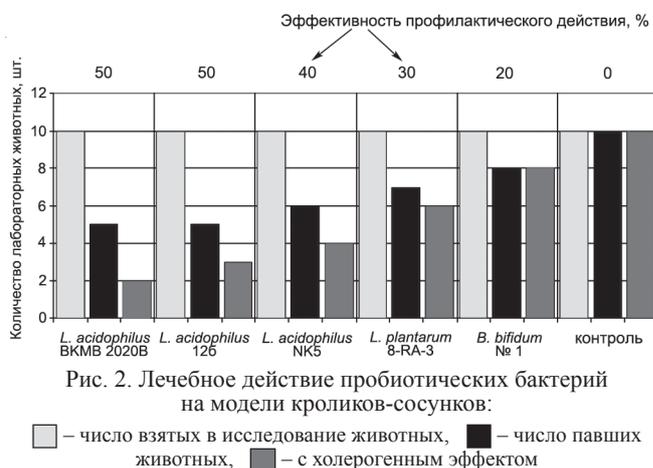


Рис. 2. Лечебное действие пробиотических бактерий на модели кроликов-сосунков:

Результаты тестирования пробиотических бактерий по параметрам антагонистической активности по отношению к холерным вибрионам различных биоваров и серогрупп, адгезивности и активности кислотообразования*

Штамм	Зона угнетения роста холерных вибрионов, мм				Адгезивность СПА ЭКК**	Активность кислотообразо- вания, °Т
	<i>V. cholerae</i> classica	<i>V. cholerae</i> eltor	<i>V. cholerae</i> O139	<i>V. cholerae</i> non O1/O139		
<i>Lactobacillus acidophilus</i> ВКМ В 2020 Д	31,1±0,9	29,3±1,4	18,8±1,0	28,7±1,3	5,7±0,3	219,8±0,2
<i>L. acidophilus</i> 12 б	25,7±1,7	26,2±1,3	18,0±0,8	24,9±1,3	5,3±0,2	180,0±0,0
<i>L. acidophilus</i> К3Ш24	20,9±0,8	19,9±1,5	9,7±0,2	16,6±0,9	10,0±0,0	175,2±0,1
<i>L. acidophilus</i> NK5	25,1±1,7	24,6±0,8	18,9±0,3	24,6±0,7	5,5±0,3	150,6±0,1
<i>L. acidophilus</i> NK12	18,9±0,3	20,1±1,8	11,4±0,3	17,3±1,0	4,7±0,2	130,2±0,1
<i>L. acidophilus</i> NK1	23,1±2,2	19,9±1,9	10,3±0,2	18,0±1,0	5,3±0,2	105,5±0,0
<i>L. acidophilus</i> NK2	22,7±2,1	18,6±0,4	10,2±0,1	15,8±1,4	5,7±0,2	94,8±0,1
<i>L. acidophilus</i> ВКМ –D 1660	19,9±1,5	12,1±1,1	10,3±0,2	16,1±1,1	10,7±0,1	151,4±0,8
<i>L. acidophilus</i> Ep 317/402	23,9±1,8	19,0±1,2	13,5±0,2	15,7±1,0	6,7±0,2	120,0±0,1
<i>L. acidophilus</i> NCIB 4504	18,4±0,7	17,0±1,8	10,6±0,4	17,0±0,6	5,0±0,0	130,3±0,0
<i>L. acidophilus</i> 100 H	19,8±0,4	17,8±1,6	9,8±0,2	16,7±0,6	10,3±0,2	143,0±0,1
<i>L. acidophilus</i> La-14	20,9±0,4	13,8±1,7	11,5±0,2	7,8±0,2	5,7±0,2	150,6±0,1
<i>L. delbrueckii</i> NCDO 213	20,5±1,8	15,5±1,7	7,5±0,1	12,2±1,0	1,3±0,2	120,0±0,1
<i>L. plantarum</i> ATCC 10241	20,4±0,6	13,6±1,0	12,1±0,1	16,1±0,9	6,0±0,3	90,2±0,1
<i>L. plantarum</i> 8 RA-3	25,3±0,7	23,9±1,7	15,6±0,9	25,4±1,8	6,0±0,3	120,0±0,1
<i>L. johnsonii</i> La1/Lj	12,9±1,3	10,7±1,1	8,6±0,2	12,4±1,1	2,3±0,2	94,8±0,1
<i>L. casei</i> Lc-11	23,4±0,5	10,7±0,1	9,8±0,3	7,7±0,2	1,0±0,0	89,7±0,1
<i>L. buchneri</i> 1310	22,3±0,9	9,7±0,1	8,6±0,2	8,5±0,2	1,7±0,2	120,0±0,0
<i>L. helveticus</i> ATCC 150	23,2±0,7	8,7±0,1	7,5±0,1	8,2±0,2	5,0±0,0	95,2±0,1
<i>L. rhamnosus</i> GG	19,8±0,4	8,7±0,1	12,7±0,2	11,5±0,2	8,0±0,2	130,3±0,1
<i>L. fermentum</i>	16,5±0,4	8,3±0,1	7,7±0,2	8,0±0,4	4,7±0,3	115,0±0,3
<i>L. lactis</i> ATSS 8000	15,7±0,3	8,6±0,3	8,7±0,3	8,6±0,3	1,3±0,2	100,0±0,3
<i>L. zeae</i> B-57	11,0±0,4	10,3±0,2	8,7±0,5	8,5±0,4	1,0±0,3	80,0±0,0
<i>L. reuteri</i> SD 2112/MM2	14,3±0,5	17,8±1,9	8,6±0,3	8,6±0,3	2,0±0,0	105,5±0,0
<i>L. bulgaricus</i> LB-51	12,6±0,4	13,2±1,0	9,8±0,2	9,1±0,3	3,7±0,2	99,5±0,1
<i>Bifidobacterium bifidum</i> ЛВА-3	10,3±0,3	9,0±0,6	10,9±0,4	10,1±0,2	5,7±0,2	90,2±0,1
<i>B. bifidum</i> № 1	24,7±1,3	20,2±1,9	15,7±1,0	20,6±1,3	7,7±0,2	100,3±0,1
<i>B. bifidum</i> 791	10,7±1,1	6,8±0,2	14,2±0,7	12,2±0,5	10,0±0	78,8±0,2
<i>B. breve</i> 79119	9,8±0,8	7,3±0,1	9,2±0,3	9,1±0,2	0,3±0,2 ***	55,0±0,0
<i>B. lactis</i> BI-04	13,8±1,1	9,8±0,3	5,3±0,2	5,6±0,2	1,7±0,2	50,0±0,0
<i>B. adolescentis</i> B-1 94-БИМ	10,1±0,5	9,8±0,9	6,8±0,2	6,7±0,2	4,0±0,0	80,5±0,1
<i>B. longum</i> B 379M	13,3±0,1	9,2±0,3	5,4±0,1	5,7±0,2	2,7±0,2	45,7±0,1
<i>B. longum</i> ATCC 15707	11,1±0,1	7,4±0,1	7,4±0,2	7,2±0,1	3,3±0,2	60,4±0,1
<i>B. infantis</i> Г 73-15	10,6±0,2	5,4±0,1	9,8±0,9	10,0±0,5	3,7±0,3	70,3±0,1

* Приведены средние значения по результатам трех опытов; количественные показатели, соответствующие средней и высокой степени выраженности активности того, или иного параметра выделены **жирным шрифтом**, а соответствующие низкой – обычным шрифтом.

** Средний показатель адгезивности к эпителиальным клеткам кишечника белых мышей (число микробов на 1 эпителиальную клетку).

*** Недостоверный результат ($p > 0,05$).

серогрупп занимали промежуточное положение.

Адгезивность пробиотических бактерий рассматривалась нами как с точки зрения ее биологического значения в механизмах, обеспечивающих приживание микроорганизмов и формирование нормальной микрофлоры организма, так и участия в предотвращении начальных этапов развития инфекционного процесса, что особенно актуально в контексте патогенеза холеры. При изучении адгезивности 34 штаммов-пробиотиков (таблица), отобранных с учетом результатов изучения по предыдущему параметру, было установлено, что высокоадгезивными были штаммы *L. acidophilus* 100 H и *L. acidophilus* ВКМ –D 1660. К среднеадгезивными относились: *L. acidophilus* – ВКМ В 2020 Д, 12б, К3Ш24, NK5, NK1, NK2, La-14, Ep 317/402; *L. plantarum* – 8 RA-3 и ATCC 10241, *L. helveticus* ATCC 150, *L. rhamnosus* GG, а также *B. bifidum* – ЛВА-3, 791 и № 1. Остальные испытуемые штаммы являлись низкоад-

гезивными. Интерпретация полученных результатов носила некоторый полемический характер, когда, на первый взгляд, желательные характеристики потенциального пробиотика могут служить в организме человека фактором патогенности. Так, рассматривая адгезивные свойства пробиотических бактерий как один из критериев выбора препарата в лечебно-профилактической практике, некоторые исследователи считают, что благоприятная колонизация кишечника задаваемыми пробиотическими штаммами возможна только в том случае, когда они обладают высокой адгезией к эпителиоцитам хозяина [5, 8]. Однако, учитывая сложный характер взаимоотношений микрофлоры человека, нельзя не принимать во внимание тезис о потенциальной патогенности (в определенных клинических ситуациях) любого компонента пристеночной микрофлоры [10, 11]. В этой связи в трактовке результатов изучения адгезивности пробиотических бактерий мы исходили из требова-

ний МУК 4.2.2602-10: штаммы с высокой и низкой адгезивной активностью не следует рекомендовать для производственного использования [8].

Пробиотические бактерии продуцируют различные кислоты, изменяющие pH среды их пребывания как *in vitro* – субстратов и питательных сред, так *in vivo* – в кишечнике [10]. Изучение штаммов пробиотических бактерий по показателю кислотообразующей активности имело существенное значение для отбора критериев селекции пробиотиков по комплексу признаков в связи с известным фактом кислотоустойчивости *V. cholerae*. Как видно из приведенной таблицы, активность кислотообразования *in vitro*, равная или превышающая 100,0 °Т, определялась у 19 штаммов (55,9 %). Из них 18 относились к роду *Lactobacillus* и один штамм – к роду *Bifidobacterium*. Отобранные в предшествующих исследованиях штаммы лактобацилл вошли в категорию сильных кислотообразователей (*L. acidophilus* ВКМ В 2020 Д, 12 б, НК5), а штаммы *L. plantarum* 8 RA-3 и *B. bifidum* № 1 – средних. Остальные бифидобактерии проявили слабую активность.

Полученные данные стали основой для проведения исследований, подтверждающих противохолерную активность, на экспериментальной модели холеры.

Всего исследовано 10 отобранных штаммов, в состав которых не вошли высокоадгезивные, слабые антагонисты, а также штаммы, обладающие низкой адгезивной и кислотообразующей активностью. Профилактическое действие 5 штаммов пробиотиков выражалось в защите лабораторных животных на 70–100 % (рис. 1), а лечебное – на 20–50 % (рис. 2). Не вошедшие в иллюстрацию данные по штаммам *L. acidophilus* (КЗШ24 и Ер 317/402) были на 2–3 порядка ниже, а изучение *in vivo* штаммов *L. acidophilus* (НК1, НК12 и NCIB 4504) дало отрицательные результаты.

Таким образом, установлено, что пробиотические бактерии, перспективные для использования при холере, должны соответствовать следующим критериям: антагонистическая активность по отношению к холерным вибрионам – высокая или средняя, адгезивность – только средняя, кислотообразующая активность – высокая или средняя. По разработанным критериям отобраны штаммы *L. acidophilus* ВКМ В 2020Д, *L. acidophilus* 12б, *L. acidophilus* НК5, *L. plantarum* 8 RA-3 и *B. bifidum* № 1. На экспериментальной модели холеры доказана их профилактическая и лечебная эффективность. Показано преимущество противохолерного действия лактобацилл и бифидобактерий по сравнению с другими пробиотическими бактериями. Определено, что штаммы *V. cholerae classica* наиболее чувствительны к действию штаммов-пробиотиков, а штаммы, принадлежащие к *V. cholerae* O139 серогруппы, – наименее. Следовательно, отбор штаммов пробиотических бактерий по разработанным критериям будет способствовать расширению спектра противохолерных средств за счет дополнительных препаратов выбора, а именно: существующих коммерческих пробиотиков и создаваемых на их основе новых препаратов и диетических продуктов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андрусенко И.Т., Подосинникова Л.С., Бардых И.Д. Поиск новых методов лечения холеры. Эпидемиол. и инф. бол. 2007; 5:49–52.
2. Бардых И.Д., Кругликов В.Д., Мазрухо Б.Л., Рыжко И.В., Москвитина Э.А., Цураева Р.И. и др. Экспериментальная оценка эффективности использования лактобацилл для профилактики и лечения холеры. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2001; 2:68–71.
3. Гаевская Н.Е., Кудрякова Т.А., Македонова Л.Д., Качкина Г.В., Алиева А.А., Саямов С.Р. Отбор бактериофагов для лечения экспериментальной холеры, вызванной классическими вибрионами. Совр. наукоемкие технол. 2004; 3:11–15.
4. Дудина Н.А. Множественная лекарственная устойчивость штаммов холерного вибриона eltor, выделенных от людей в России в 2005 г. Клин. микробиол. и антимикробиол. химиотерапия. 2006; 8(2):16–17.
5. Кравцов Э.Г., Ермолаев А.В., Анохина И.В., Яшина Н.В., Чеснокова В.Л., Долин М.В. Адгезивные свойства лактобактерий как один из критериев выбора пробиотика. Бул. экп. биол. и медицины. 2008; 145(2):192–5.
6. Кругликов В.Д., Рыжко И.В., Цураева Р.И., Дроботковская Н.В., Пушкарева Н.Д., Бардых И.Д. Изучение влияния приобретенной устойчивости к рифампицину на стабильность биологических свойств штамма *Lactobacillus acidophilus* ВКМ В – 2020 Д. Биотехнология. 1996; 7:32–5.
7. Маевская М.В. Возможности применения пробиотиков в гастроэнтерологии. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2009; 19(6):65–72.
8. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Система предрегистрационного доклинического изучения безопасности препаратов. Отбор, проверка и хранение производственных штаммов, используемых при производстве пробиотиков. Методические указания МУК 4.2.2602-10. 4.2. М.; 2010.
9. Шевелева М.А., Раменская Г.В. Современные представления о применении различных групп пробиотических средств при антибиотикотерапии. Антибиот. и химиотерапия. 2009; 54(3–4):61–8.
10. Янковский Д.С., Дымент Г.С. Бифидобактерии и лактобациллы как оптимальная основа современных пробиотиков. Совр. педиатрия. 2006; 10(3):1–10.
11. Boirivant M, Strober W. The mechanism of action of probiotics. Curr. Opin. Gastroenterol. 2007; 23(6):679–92.

References (Presented are the Russian sources in the order of citation in the original article)

1. Andrusenko I.T., Podosinnikova L.S., Bardykh I.D. [Search for new methods of cholera treatment]. Epidemiol. Infek. Bol. 2007; 5:49–52.
2. Bardykh I.D., Kruglikov V.D., Mazrukho B.L., Ryzhko I.V., Moskvitina E.A., Tsuraeva R.I. et al. [Experimental evaluation of efficacy of Lactobacilli in prophylaxis and treatment of cholera]. Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. 2001; 2:68–71.
3. Gaevskaya N.E., Kudryakova T.A., Makedonova L.D., Kachkina G.V., Alieva A.A., Sayamov S.R. [Selection of bacteriophages for treatment of experimental cholera, caused by classical cholera vibrios]. Sovrem. Naukoemkie Tekhnol. 2004; 3:11–5.
4. Dudina N.A. [Multidrug resistance of strains of *Vibrio cholerae* El Tor, isolated from people in Russia in 2005]. Klin. Mikrobiol. Antimikrob. Khimioter. 2006; 8(2):16–7.
5. Kravtsov E.G., Ermolaev A.V., Anokhina I.V., Yashina N.V., Chesnokova V.L., Dolin M.V. [Adhesion characteristics of lactobacillus is a criterion of the probiotic choice]. Byul. Eks. Biol. Med. 2008; 145(2):192–5.
6. Kruglikov V.D., Ryzhko I.V., Tsuraeva R.I., Drobotkovskaya N.V., Pushkareva N.D., Bardykh I.D. [Examination of influence of acquired resistance to rifampicine on stability of biological properties of *Lactobacillus acidophilus* ВКМ В–2020 D strain]. Biotechnologia. 1996; 7:32–5.
7. Maevskaya M.V. [Application of probiotics in gastroenterology]. Ros. Zh. Gastroenterol. Gepatol. Koloproktol. 2009; 19(6):65–72.
8. [Control methods. Biological and microbiological factors. Pre-registration system for pre-clinical drug safety studies. Selection, control and storage of industrial strains, used in probiotics production. MR 4.2.2602-10. 4.2]. М.; 2010.
9. Sheveleva M.A., Ramenskaya G.V. [Modern concept of the use of various groups of probiotics in antibiotic therapy]. Antibiotik. Chimioter. 2009; 54(3–4):61–8.
10. Yankovsky D.S., Dyment G.S. [Bifidobacteria and lactobacilli as the optimal basis for modern probiotics]. Sovr. Peditriya. 2006; 10(3):1–10.

Authors:

Kruglikov V.D. Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute. 117/40, M.Gor'kogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russia. E-mail: plague@aaanet.ru

Об авторах:

Кругликов В.Д. Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт. 344002, Ростов-на-Дону, ул. М.Горького, 117/40. E-mail: plague@aaanet.ru

Поступила 14.03.12.