

Материал поступил в редакцию: 28-05-2015

Материал принят к печати: 13-10-2015

УДК: 616:579.61

Analysis of intestinal disbiosis in adult patients

Nelya Bissenova, Aigerim Yergaliyeva

«National Scientific Medical Research Center» JSC, Astana, Kazakhstan

The aim of this study: to compare microbiologic indicators of intestinal microbiocenosis of patients after acute intestinal infections in patients with chronic diseases of the digestive tract.

Methods. This is prospective bacteriological study, included 76 patients (40 men and 36 women). The first group consisted of outpatients who for 1-3 months before this study suffered an acute intestinal infection of bacterial etiology (n = 37). The second group consisted of 25 patients from the Department of Therapy diagnosed with chronic pancreatitis. The third group consisted of 14 patients from the Department of Transplantation diagnosed with liver fibrosis.

Results. The deficit amount of content obligate microflora was most pronounced in patients with acute intestinal infection transferred. In 91.8% of the group surveyed the number of lactobacilli was below normal. 51.3% of patients had a reduced content of E. coli with normal enzymatic activity, at 43.2% defined quantitative reduction of bifidobacteria and 48.6% lack of enterococci. The biggest change from the facultative intestinal microflora was observed in the increase of inoculation opportunistic enterobacteria in patients of the first group - 43.2%; the second group - 20.0%, and the third group - 28.5%. In 54.0% of patients with the transferred acute intestinal infection and 21.4% for the third group of Staphylococcus aureus was detected. In patients of the second group Staphylococcus aureus was not found.

Conclusions. Intestinal microflora of this patients is characterized by a decrease in the number of lactobacilli, bifidobacteria and E.coli with normal enzymatic activity. As part of the intestinal microbiota surveyed increased the number of opportunistic enterobacteria, Candida. The deficit amount of content obligate microflora such as bifidobacteria, lactobacilli and Escherichia coli with normal enzymatic activity was significantly lower (p <0.05) in patients with chronic disease compared with patients after acute intestinal infection.

Keywords: obligate intestinal microflora - facultative intestinal microflora - intestinal dysbiosis – lactobacilli – bifidobacteria.

J Clin Med Kaz 2015; 3(37):47-51

Corresponding author: Бисенова Неля Михайловна, д.б.н., руководитель микробиологической лаборатории Национального научного медицинского центра, Тел.: 8-701-405-39-96, E-mail: nelyabis@mail.ru.

ЕРЕСЕК НАУҚАСТАРДЫҢ ІШЕК МИКРОБИОЦЕНОЗЫНА ЖҮРГІЗІЛГЕН ТАЛДАУ

Бисенова Н.М., Ергалиева А.С.

«Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ, Астана қ., Қазақстан

Зерттеудің мақсаты. Ас қорыту жолдарындағы созылмалы аурулары науқастардың және өткір ішек инфекцияларының науқастардың ішек микрофлорасының микробиологиялық көрсеткіштерін салыстыру.

Зерттеудің әдістері. Бұл проспективті бактериологиялық тоқ ішек микрофлорасына зерттеуге арасында 76 науқас (40 ер адам және 36 әйел) алынды. Оның ішінде: бірінші топ өткір ішек инфекцияларының 37 науқастарды тұрды. Екінші тобы терапевтік бөліміне ауруханаға 25 науқастарды жеткізілді үшінші тобы. Үшінші топ бауыр фиброз диагнозымен трансплантология бөлімінің 14 науқастарды тұрды.

Нәтижесі. Бірінші топтан науқастардың ішек дисбактериозының бактериологиялық зерттеуі кезінде тоқ ішекте көбіне облигатты микрофлорасының санының төмендеуі анықталды. Зерттелгендерде қалыпты ферментативтік белсенділігі бар ішек таяқшасының шамамен 51,3% табылса, бифидобактериялар нәжісте 43,2%, ал лактобациллалар шамамен 91,8% төмендеуі анықталды. Факультативті микрофлораны зерттеу кезінде шартты-патогенді энтеробактериялардың шамамен 43,2% бірінші топта болса, 20,0% екінші топта, 28,5% үшінші топта. Ал патогенді стафилококктар бірінші топта 54,0% шамасында анықталған, екінші топта – 21,4%. Патогенді стафилококктар екінші топтағы науқастар анықталған жоқ.

Қорытынды. Зерттелген ас қорыту жолдарындағы созылмалы аурулары науқастардың және өткір ішек инфекцияларының науқастардың ішек микрофлорасында лактобактериялар, бифидобактериялар, және қалыпты ферментативтік белсенділігі бар E.coli-дің сандық сапасының біршама төмендеуі байқалған. Сонымен қатар шартты-патогенді энтеробактериялардың, Candida туыстығына жататын саңырауқұлақтардың, клостридиялардың біршама артқандығы байқалған.

Маңызды сөздер: ішектің облигатты микрофлорасы – ішектің факультативті микрофлорасы – ішектің дисбактериозы – лактобактериялар – бифидобактериялар.

АНАЛИЗ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Бисенова Н.М., Ергалиева А.С.

АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан

Цель исследования. Сравнить микробиологические показатели микрофлоры кишечника пациентов после перенесенных острых кишечных инфекций и больных с хроническими заболеваниями пищеварительного тракта.

Методы. Проведено проспективное бактериологическое исследование на дисбактериоз толстой кишки 76 взрослых пациентов (40 мужчин и 36 женщин). Первую группу составили амбулаторные пациенты, которые в течение 1-3 месяцев до данного исследования

перенесли острую кишечную инфекцию бактериальной этиологии (n=37). Вторая группа исследуемых находилась на стационарном лечении в терапевтическом отделении Национального Научного медицинского центра с диагнозом хронический панкреатит (n=25). Третью группу составили 14 пациентов отделения трансплантологии с диагнозом фиброз печени.

Результаты. Дефицит содержания количества облигатной микрофлоры наиболее был выражен у лиц с перенесенной острой кишечной инфекцией. У 91,8% данной группы обследуемых количество лактобактерий было ниже нормы. 51,3% пациентов имели пониженное содержание кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью, у 43,2% определено снижение количественных показателей бифидобактерий и у 48,6% недостаток энтерококков. Наибольшее изменение со стороны факультативной микрофлоры кишечника наблюдалось в увеличении высеваемости условно-патогенных энтеробактерий у пациентов первой группы - 43,2%; второй группы – 20,0% и третьей группы – 28,5%. У 54,0% лиц с перенесенной острой кишечной инфекцией и у 21,4% лиц третьей группы обнаружился патогенный стафилококк, у пациентов второй группы данный возбудитель обнаружен не был.

Выводы. Микрофлора кишечника пациентов после перенесенных острых кишечных инфекций и больных с хроническими заболеваниями пищеварительного тракта характеризуется снижением количества лактобактерий, бифидобактерий и *E.coli* с нормальной ферментативной активностью. В составе кишечного микробиоценоза обследуемых увеличивается количество условно-патогенных энтеробактерий, дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Дефицит показателей нормофлоры кишечника таких как, бифидобактерий, лактобактерий и кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью достоверно меньше ($p < 0,05$) у пациентов с хроническими заболеваниями по сравнению с больными после перенесенной острой кишечной инфекции.

Ключевые слова: облигатная микрофлора кишечника - факультативная микрофлора кишечника - дисбактериоз кишечника – лактобактерии – бифидобактерии.

Введение

В последнее время в связи с неблагоприятной социально-экономической и экологической обстановкой, гипо- и авитаминозами, нерациональной антибиотико-, гормоно- и химиотерапией, нарушением питания наблюдается повсеместное распространение дисбиотических нарушений зубиоценоза кишечника [1-3]. Собственный гомеостаз нормальной микрофлоры базируется на динамичной стабильности его взаимоотношений с макроорганизмом. Сдвиги в нормальной флоре чаще всего являются вторичными, отражающие меняющийся внутренний баланс в системе самого микробиоценоза [4].

По утверждению специалистов, существует множество факторов, способствующих созданию условий для качественного и количественного изменения микрофлоры кишечника. Дисбактериоз кишечника наблюдается у лиц, прошедших курс антибиотикотерапии, после терапии кишечных инфекций, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (статистические данные говорят о том, в 80-90% случаях заболевания желудочно-кишечного тракта сопровождаются дисбактериозами), после лечения гормонами, при кожных аллергических заболеваниях, в случае иммунодефицита [5-6].

Дисбактериозами страдают пациенты практически всех стационаров и амбулаторных служб, нарушения нормальной микрофлоры которых формируются в результате воздействия на организм различных факторов. Известно, у 100% больных хроническим панкреатитом наблюдаются те или иные нарушения микробиоценоза толстой кишки. Диспептические расстройства являются составной частью клинической картины хронического панкреатита, возникающие вследствие дефицита панкреатических ферментов, нарушения переваривания и всасывания в кишечнике [7-8].

Несмотря на различные причины, лежащие в основе нарушений динамического равновесия микробных ассоциаций кишечника, их развитие характеризуется рядом общих признаков: увеличением количества патогенных и условно-патогенных микроорганизмов с приобретением патогенных свойств и заселением ими верхних отделов кишечника на фоне уменьшения содержания микробов молочно-кислого брожения [9-10].

Мороз А.Ф (2001) при изучении частоты встречаемости условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике при дисбактериозе (грибов рода *Candida* в сочетании с

микроорганизмами родов *Staphylococcus* и *Klebsiella*) определили у 65% больных [11].

Савченко Т.Н. (2011) при изучении нарушений кишечного микробиоценоза 64 обследуемых наблюдал снижение колонизационной резистентности данного биотопа, сопровождающееся уменьшением количества лактобацилл, а также снижением их лизоцимной, антилизоцимной активности и адгезивности [12].

В ранее проведенных исследованиях (Бисенова с соавт. 2012) выявление нарушений кишечного микробиоценоза проявлялось в увеличении условно-патогенной микрофлоры [13].

Исследования микрофлоры кишечника больных после перенесенных острых кишечных инфекций (ОКИ) обуславливается особой значимостью нарушений микрoэкологии кишечника, связанных кроме всего прочего с непосредственным поражением желудочно-кишечного тракта. Нарушение микрофлоры кишечника с дефицитом бифидо- и лактобактерий выявляется у 100% больных ОКИ [14-15].

Цель исследования: Сравнить микробиологические показатели микрофлоры кишечника пациентов после перенесенных острых кишечных инфекций и больных с хроническими заболеваниями пищеварительного тракта.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проведено проспективное бактериологическое исследование на дисбактериоз толстой кишки 86 взрослых пациентов. Первую группу составили амбулаторные пациенты, которые в течение 1-3 месяцев до данного исследования перенесли острую кишечную инфекцию бактериальной этиологии (n=37). Вторая группа исследуемых находилась на стационарном лечении в терапевтическом отделении Национального научного медицинского центра с диагнозом хронический панкреатит (n=25). Третью группу составили 14 пациентов отделения трансплантологии с диагнозом фиброз печени.

Основные параметры по группам представлены в таблице 1. Группы по возрасту и полу сопоставимы. Полученные данные о качественном и количественном составе основной микрофлоры кишечника сопоставляли с нормальными показателями.

Таблица 1

Основные параметры пациентов по группам

		1 группа n=37		2 группа n=25		3 группа n=14	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Возраст	20-40	6	16,2	3	12,0	2	14,2
	40-60	17	45,9	12	48,0	6	42,8
	Старше 60	14	37,8	10	40,0	6	42,8
Пол	Мужчины	18	48,6	14	56,0	8	57,1
	Женщины	19	51,3	11	44,0	6	42,8

Сбор исследуемого материала.

Бактериологическому исследованию подвергалось содержимое толстой кишки, которое доставлялось в лабораторию в стерильном флаконе в количестве 2-3 г, без консерванта в течение 2 часов с момента забора. Сбор материала производили до применения антибиотиков, а также бактериальных препаратов (пробиотиков, эубиотиков и др.) или после отмены антибиотиков через 2-3 дня.

Культивирование образцов

Первичный посев клинического материала проводили количественным методом на питательные среды в соответствии с нормативными документами [16]. Использовали следующие питательные среды (кровяной агар, среда Эндо, висмутсульфит агар, желточно-солевой агар, Candida агар, среда Калины, среда Вильсон-Блера, лактоагар, среда Блаурокка). Посевы культивировали 24 часа при 37°C, чашки с Candida-агар культивировали 5 суток при 22°C.

Идентификация изолятов

Микроорганизмы, после выделения чистой культуры и окраски по Граму, идентифицировали на микробиологическом компьютерном анализаторе «Vitek 2-Compact» (bioMerieux).

Дисбактериоз кишечника диагностировался по следующим микробиологическим критериям (изменениям количества микрофлоры в бактериальных картах фекалий):

- снижение количества бифидобактерий менее 108 КОЕ /г фекалий;
- снижение лактобацилл менее 106 КОЕ /г;
- появление эшерихий с изменёнными свойствами (лактозоотрицательных форм кишечной палочки или кишечной палочки с изменёнными ферментативными свойствами) более 10% от общего количества;
- появление гемолитической микрофлоры;

- наличие облигатно-патогенных бактерий (сальмонелл, шигелл, патогенных сероваров кишечной палочки), являющихся экзогенным этиологическим фактором ОКИ;

- обнаружение условно-патогенных энтеробактерий (УПЭ) (представителей родов Enterobacter, Proteus, Klebsiella, Citrobacter и др.), а также бактерий родов Pseudomonas, Acinetobacter и др. Этиологически значимой принималась концентрация данных бактерий выше 105 КОЕ в 1 грамме;

- появление грибов рода Candida 105 и выше КОЕ в 1 грамме;

- наличие патогенного стафилококка;

- обнаружение Clostridium более 105 КОЕ/г.

Все количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Статистическую обработку данных проводили с определением средней величины, ошибку средней (m), t-критерий Стьюдента, уровень доверительного интервала (p). Различия средних значений считались статистически достоверными при p<0,05.

Данное исследование одобрено Локальной комиссией по биоэтике Национального научного медицинского центра. Исследуемые материалы были получены после подписания информированного согласия пациентов.

Результаты

Результаты проведенных исследований показывают, что микробиоценоз фекалий взрослых пациентов был представлен как облигатной, так и факультативной микрофлорой (таблица 2). Облигатная микрофлора представлена непатогенными микроорганизмами, которые всегда обнаруживаются на слизистой кишечника здорового человека; к ним относятся бифидобактерии, лактобактерии, вся сумма кишечных палочек и энтерококков.

Таблица 2

Количественный (КОЕ/г) и качественный (M±m%) состав микрофлоры фекалий

Микроорганизмы	КОЕ/г	1 группа n=37	2 группа n=25	3 группа n=14
Облигатная микрофлора кишечника				
E.coli с нормальной ферментативной активностью	<107	51,3±8,2	24,0±8,5*	14,2±9,3*
E.coli со сниженной ферментативной активностью	>107	2,7±2,7	4,0±4,0	-
Лактозонегативная E.coli	>105	8,1±4,4	16,0±4,4	-
Гемолитическая E.coli	>104	13,5±5,6	-	7,1±7,1
Bifidobacterium	<108	43,2±8,1	52,0±9,9	71,4±9,3*
Lactobacterium	<106	91,8±4,5	76,0±8,5	64,2±12,0*
Enterococcus	>106	48,6±8,2	52,0±9,9	42,8±13,2
Факультативная микрофлора кишечника				
Условно-патогенные энтеробактерии	>105	43,2±8,1	20,0±8,0*	28,5±12,0
Candida	>105	10,8±5,1	8,0±5,4	28,5±12,0
Staphylococcus aureus	-	54,0±8,1	-	21,4±10,9*
Clostridium	>105	5,4±3,7	16,0±4,4	21,4±10,9

примечание: * - сравнение с показателями 1 группы (p<0,05)

Данные таблицы показывают что, дефицит содержания количества облигатной микрофлоры наиболее был выражен у лиц с перенесенной острой кишечной инфекцией. У 91,8% данной группы обследуемых количество лактобактерий было ниже нормы (<106 КОЕ/г). 51,3% пациентов имели пониженное содержание кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью (<107 КОЕ/г), у 43,2% определено снижение количественных показателей бифидобактерий (<108 КОЕ/г) и у 48,6% недостаток энтерококков (<106 КОЕ/г).

У лиц 2 группы также наблюдалось снижение количественных показателей представителей нормальной микрофлоры кишечника: у 76,0% лактобактерий; у 52,0% – бифидобактерий и энтерококков; у 24,0% - кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью.

Как видно из 2 таблицы, 71,4% пациентов 3 группы имели дефицит бифидобактерий; 64,2% - лактобактерий; 42,8% - энтерококков и 14,2% - кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью.

Факультативная микрофлора кишечника представлена непатогенными или потенциально-патогенными микроорганизмами, включает стафилококки, условно патогенные энтеробактерии, дрожжеподобные грибы рода *Candida*, клостридии.

Наибольшее изменение со стороны факультативной микрофлоры кишечника наблюдалось в увеличении высеваемости условно-патогенных энтеробактерий (105 КОЕ/г и выше) у пациентов первой группы - 43,2%; второй группы – 20,0% и третьей группы – 28,5%.

Увеличение количественного содержания грибов рода *Candida* наблюдалось у обследуемых всех трех групп, но наивысший показатель был у пациентов 3 группы – 28,5%.

У 54,0% лиц с перенесенной острой кишечной инфекцией и у 21,4% лиц третьей группы обнаружился патогенный стафилококк, у пациентов второй группы данный возбудитель обнаружен не был.

Обсуждение

Наши данные совпадают с данными других авторов, которые отмечают микробиологические признаки дисбактериоза кишечника при острых и хронических заболеваниях пищеварительного тракта [17].

Из всех представителей нормофлоры кишечника наибольший дефицит приходился на лактобактерии, особенно в первой группе, 91,8% лиц, перенесших острую кишечную инфекцию имели пониженное содержание лактобактерий. Необходимо отметить, что значительный дефицит данного микроорганизма наблюдался и у пациентов двух других сравниваемых групп, но статистически подтвержденная разница имела только в сравнении с пациентами третьей группы ($p < 0,05$).

Более половины пациентов перенесших острую кишечную инфекцию имели пониженное содержание кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью и, хотя дефицит данного микроорганизма наблюдался и у больных двух других сравниваемых групп, разница по этому показателю между первой и двумя другими сравниваемыми группами была достоверной ($p < 0,05$).

Наибольший дефицит количественного содержания бифидобактерий - 71,4% наблюдался у лиц третьей группы с фиброзом печени. Данный показатель у пациентов первой группы после перенесенной острой кишечной инфекцией

составил 43,2% и этот показатель был статистически достоверно ниже по сравнению с аналогичным показателем у лиц третьей группы ($p < 0,05$).

Наименьший процент обнаружения условно патогенных энтеробактерий и патогенного стафилококка ($p < 0,05$) отмечается у пациентов с хроническими заболеваниями пищеварительного тракта. Данное обстоятельство обуславливается применением лечебного питания при хронических заболеваниях.

Интересно отметить, что в наших ранее проведенных исследованиях (Бисенова с соавт. 2012) у взрослых лиц с дисбактериозом на фоне перенесенной острой кишечной инфекции, количество патогенного стафилококка не превышало 5,1%-7,7% в динамике за 2008-2012 годы. А в настоящем исследовании у пациентов данной категории процент выделения патогенного стафилококка составил 54,0%. В настоящем исследовании у 43,2% пациентов с дисбактериозом на фоне перенесенной острой кишечной инфекции были обнаружены условно патогенные энтеробактерии, в ранее проведенном исследовании процент выделения УПЭ колебался от 25,3% до 33,8% в динамике за 2008-2012 годы.

При выявлении дисбактериоза кишечника одним из рациональных методов коррекции является поддержание высокого популяционного уровня нормальной микрофлоры с помощью препаратов и биологически активных добавок к пище, содержащих пробиотические микроорганизмы в высокой концентрации, обладающими ярко выраженными антагонистическими свойствами против условно-патогенных микроорганизмов.

Выводы

Микрофлора кишечника пациентов после перенесенных острых кишечных инфекций и больных с хроническими заболеваниями пищеварительного тракта характеризуется снижением количества лактобактерий, бифидобактерий и *E.coli* с нормальной ферментативной активностью. В составе кишечного микробиоценоза обследуемых увеличивается количество условно-патогенных энтеробактерий, дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

Дефицит показателей нормофлоры кишечника таких как, бифидобактерий, лактобактерий и кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью достоверно меньше ($p < 0,05$) у пациентов с хроническими заболеваниями по сравнению с больными после перенесенной острой кишечной инфекции.

Литература

1. Kipchakbaev R, Kipchakbaeva F. Obzor problem disbioza kishechnika (Overview of problems intestinal dysbiosis), *Zhurnal Chelovek i lekarstvo*, 2014, No7, pp.2-5.
2. Bulgakova V. Narusheniya mikrobiocenoza kishechnika i ego korekciya (Changes of intestinal microbiocenosis and its correction), *Praktika pediatria*, 2011, No9, pp.56-58.
3. Osadchuk M.A., Osadchuk M.M. Disbakterioz kishechnika (Intestinal dysbiosis), *Metodicheskie rekomendacii*, Moskva, 2010.
4. Otrasevoj standart RF «Protokol vedeniya bol'nyh. Disbakterioz kishechnika» (Protocol of Intestinal dysbiosis and treatment), Moskva, 2003, pp.10-14.
5. Ardamatskaya M, Minushkin O. Disbakterioz kishechnika: jevoljuciya vzgljadov. Sovremennye principy diagnostiki i farmakologicheskoy korekcii (Intestinal dysbiosis: Evolution. Modern principles of diagnostics and pharmacological correction), *Consilium medicum*, 2006, No1, pp.4-17.
6. Abildaeva G, Karabaeva A. Disbakterioz kishechnika u bol'nyh s gastroduodenal'noj patologiej (Intestinal dysbiosis in patients with gastroduodenal pathology), *Nauchno-prakticheskij zhurnal Vestnik KazNMU*, 2013, No2, pp.25-27.
7. Melnikova E. Sostojanie mikroflory sodержimogo tolstoj kishki bol'nyh hronicheskim pankreatitom (Condition of intestinal microflora of patients with chronic pancreatitis), *Klin. lab. diagn*, 2001, No11, p.37.
8. Siraeva A.S. Sostojanie kolonizacionnoj rezistentnosti tolstoj kishki v dinamike lecheniya bol'nyh hronicheskim pankreatitom (Status colonization resistance of the colon during the treatment of patients with chronic pancreatitis), *Dis. kand.med.nauk, Ufa*, 2008, pp.57-65.
9. Baranovsky A, Kondrashina E. Disbakterioz kishechnika (Intestinal dysbiosis), Piter, 2007, pp.58-59.
10. Kotova L. Normoflora i disbakteriozy cheloveka (Normal flora and human dysbacterioses), Almaty, 2008, pp.331-340.
11. Moroz A, Barbaeva E, Boikov S. Chastota vstrechaemosti gribov roda Candida v sochetanii so shtammami Staphylococcus i Klebsiella pri disbioze kishechnika (The incidence of Candida in combination with resistant Staphylococcus and Klebsiella in the intestinal dysbiosis), *Klin. lab. diagn*, 2001, No11, p.37.
12. Savchenko T. Laktoflora i kolonizacionnaja rezistentnost' (Lactoflora and colonization resistance), *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*, 2011, No5, pp.54-55.
13. Bissenova N, Yergaliyeva A. Mikrobnyj pejzazh uslovno-patogennyh jenterobakterij u vzroslyh lic s disbakteriozom kishechnika (Microbiologic landscape of opportunistic enterobacters), *Klinicheskaja medicina Kazahstana*, 2012, No1, .39-41.
14. Bondarenko V. Mehanizmy translokacii bakterial'noj autoflory v razvitii jendogennoj infekcii (Mechanisms of bacterial translocation autoflora in the development of endogenous infection), *Bjulleten' Orenburgskogo nauchnogo centra UrO RAN*, 2013, No3, pp.2-22.
15. Seithanova B, Shapambaev N. Mikrobiocenozy vlagalishha i kishechnika beremennyh zhenshhin (Microbiocenosis vagina and intestine of pregnant women), *Nauka i zdravoohranenie*, 2014, No1.
16. Bakteriologicheskaja diagnostika disbakterioza kishechnika (Bacteriologic diagnosis of intestinal dysbiosis), *Metodicheskie rekomendacii* No10.05.044.03, Almaty, 2003, pp.8-18.
17. Anikina E.V. Rol' kishechnogo disbioza v narushenii vnutriserdechnoj gemodinamiki u bol'nyh cirrozom pecheni (The role of intestinal dysbiosis in violation of intracardiac hemodynamics in patients with liver cirrhosis), *Dis.kand.med.nauk*, Moskva, 2014, pp.48-57.