

Влияние цефтриаксона на состав пристеночной и полостной микрофлоры тонкого кишечника крыс линии Вистар

А. В. СУСЛОВ*, Е. Ф. СЕМЁНОВА, А. Н. МИТРОШИН, И. Я. МОИСЕЕВА

Пензенский государственный университет, Пенза

The Effect of Ceftriaxone on the Composition of the Parietal and Cavity Microflora of the Small Intestine of Wistar Rats

A. V. SUSLOV, E. F. SEMYONOVA, A. N. MITROSHIN, I. YA. MOISEYEVA

Penza State University, Penza

Изучен качественный и количественный состав полостной и пристеночной микрофлоры тонкого кишечника под влиянием цефтриаксона в динамике месячного эксперимента на животных. Исследование проведено на крысах линии Вистар, разделённых на две группы. Контрольная группа ($n=50$) — животным ежедневно на внутримышечно вводили физиологический раствор 1,0 мл в течение 10 дней. Опытная группа ($n=50$) — животным ежедневно внутримышечно вводили цефтриаксон 15 мг/кг/сут в течение 10 дней. Кишечное содержимое от дистальной трети тонкой кишки направляли на бактериологическое исследование. Исследуемый материал засевали на питательные среды для выделения неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ, в том числе псевдомонад), энтеробактерий, бифидобактерий, лактобактерий, клостридий, эшерихий, энтерококков, стафилококков, дрожжеподобных грибов. Антибактериальная терапия цефтриаксоном вызывает более выраженные изменения в пристеночной микрофлоре тонкого кишечника. После курса антибактериальной терапии полостная микрофлора восстанавливается быстрее пристеночной (в частности, количество бифидо- и лактобактерий). Выявлено увеличение частоты встречаемости *E.coli* с типичными ферментативными свойствами в тонкой кишке (до 10^3 — 10^5 КОЕ/г), особенно в пристеночной микрофлоре. Цефтриаксон приводит к количественному росту условно-патогенных энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных бактерий в период после курса антибактериальной терапии.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, эксперимент, влияние, качественный и количественный состав полостной и пристеночной микрофлоры кишечника.

The study examined the qualitative and the quantitative composition of the cavity and parietal microflora of the small intestine under the influence of ceftriaxone in the monthly experiment on animals. The study was carried out on Wistar rats, divided into two groups. Control group ($n=50$) — animals were injected intramuscularly with a 1.0 ml physiological solution daily for 10 days. Experimental group ($n=50$) — animals were injected intramuscularly with ceftriaxone 15 mg/kg/day, daily for 10 days. Intestinal contents from the distal third of the small intestine were sent for a bacteriological study. The investigated material was inoculated on nutrient media to isolate nonfermenting gram-negative bacteria (NGNB, including pseudomonads), enterobacteria, bifidobacteria, lactobacilli, clostridia, escherichia, enterococci, staphylococci, yeast-like fungi. Antibacterial therapy with ceftriaxone causes more pronounced changes in the parietal microflora of the small intestine. After a course of antibacterial therapy, the cavity microflora is restored faster than the parietal microflora (in particular, the amount of bifido- and lactobacilli). An increase in the incidence of *E.coli* with typical enzymatic properties in the small intestine (up to 10^3 — 10^5 cfu/g) has been revealed, especially in the parietal microflora. Ceftriaxone leads to a quantitative increase in opportunistic enterobacteria and non-fermenting gram-negative bacteria after the course of antibiotic therapy.

Keywords: antibacterial therapy, experiment, influence, qualitative and quantitative composition of the cavity and parietal microflora of the intestine.

Введение

В связи с широким использованием антибиотиков в клинической практике необходимо особо относиться к оценке рисков, связанных с антибактериальной терапией, в частности, эпидемиологии устойчивости к антибиотикам возбудителей осложнённых интраабдоминальных инфекций (ИАИ);

активности клинически применяемых антимикробных препаратов в отношении ключевых бактериальных возбудителей инфекций человека. Также актуальны вопросы применения цефалоспоринов III поколения с точки зрения принципов рациональной антибиотикотерапии, национальных данных по чувствительности возбудителей к антибиотикам и доказательных данных, полученных в результате качественных клинических исследований [1—3].

Исследования последних лет позволяют предположить тесную взаимосвязь многих нозо-

© Коллектив авторов, 2017

*Адрес для корреспонденции: E-mail: dr.suslov@rambler.ru

логий с состоянием микробиотопов человека. Всё чаще они подтверждают взаимосвязь работы иммунной системы с составом микробиоты кишечника, количественные и качественные изменения которого могут индуцировать или подавлять вялотекущее воспаление и тем самым, влиять на развитие как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний [4, 5].

В настоящее время наиболее активно изучается динамика состава микрофлоры (в основном, содержимого) толстого кишечника, в то время, как тонкому кишечнику не уделяется должного внимания. Однако учитывая, что влияние микроорганизмов носит комплексный характер, представляет интерес провести сравнительный микробиологический мониторинг пристеночной и полостной микрофлоры этого отдела желудочно-кишечного тракта в норме и при терапии цефтриаксоном.

Цель исследования — изучить качественный и количественный состав микрофлоры тонкого кишечника под влиянием цефтриаксона в динамике месячного эксперимента на животных.

Материал и методы

Экспериментальное исследование было проведено на крысах линии Вистар, в возрасте 5 мес, массой около 250 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария в соответствии с санитарными нормами, предусмотренными «Правилами лабораторной практики». За два месяца до исследования они переводились на унифицированный рацион питания [6].

Животные были разделены на 3 группы. Первая группа ($n=10$) — животные перед введением антибиотика были выведены из эксперимента, полученные от них данные использовались в качестве нормы. Контрольная группа ($n=50$) — животным ежедневно, на протяжении 10 дней внутримышечно вводили физиологический раствор 1,0 мл. Опытная группа ($n=50$) — животным ежедневно, на протяжении 10 дней внутримышечно вводили цефтриаксон 15 мг/кг/сут.

В динамике наблюдения (1-, 5-, 10-, 15-, 20-, 25- и 30-е сутки) в стерильных условиях осуществлялся забор биоматериала (кишечного содержимого и стенки кишечника) от дистальной трети тонкой кишки на бактериологическое исследование. Исследуемый материал засевали на питательные среды в соответствии с правилами, изложенными в методических указаниях [7]. Использовались традиционные питательные среды для выделения неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ, в том числе псевдомонад), энтеробактерий, бифидобактерий, лактобактерий, клостридий, эшерихий, энтерококков, стафилококков, дрожжеподобных грибов [8].

Культивирование бактерий проводили при температуре 37°C, в течение 18–24 ч, грибов при 30°C в течение 1–7 сут. Биохимическую идентификацию осуществляли в автоматизированном режиме на тест-системах производства BioMerieux, включающих до 47 анализируемых признаков и свойств [9]. Общее количество микробных клеток в пересчёте на 1 г фекалий животных подсчитывали в камере Горяева. Количество живых микроорганизмов (КОЕ) в суспензиях фекалий животных определяли путём высева соответствующих десятикратных серийных разведений на плотные питательные среды и подсчётом выросших колоний.

При антимикробной терапии использовали антибиотик III поколения цефалоспоринового ряда широкого спектра действия для парентерального введения — цефтриаксон (6R-бальфа, 7бета(Z)-7-2-амино-4-тиазолил(метокси-имино)ацетиламино-8-оксо-3-(1,2,5,6-тетрагидро-2-метил-5,6-диоксо-

1,2,4-триазин-3-ил)тиометил-5-тиа-1-азабицикло4.2.0окт-2-ен-2-карбоновая кислота) — препарат в виде натриевой соли фирмы ОАО «Биосинтез».

Статистический анализ результатов исследования осуществляли с использованием программ Excel (Microsoft, США) и пакета Statistica 6.0 [10, 11].

Результаты исследования

Высев биосубстрата на питательные среды в разведениях позволил установить не только присутствие определённых групп и видов микроорганизмов, но и их количественные характеристики.

Микробиологический мониторинг полостной микрофлоры тонкого кишечника в течение месяца показал преобладание лактобактерий и энтерококков (табл. 1). При этом содержание лактобактерий характеризовалось слабым варьированием в течение всего периода наблюдения ($CV=7,1\%$). Очень сильно изменялось количество *Enterococcus faecalis* ($Lim=1-10^7$ КОЕ/г) и относительно умеренно — кишечных палочек с типичными ферментативными свойствами ($Lim=10^2-0^4$ КОЕ/г).

Сильно варьировал качественный и количественный состав неферментирующих грамотрицательных бактерий, включающий *Pseudomonas fluorescens* и *P.aeruginosa*. Не были выявлены условно-патогенные энтеробактерии, а также *Staphylococcus aureus* и *Candida spp.*, не характерные для нормальной микрофлоры.

Мониторинг пристеночной микрофлоры тонкого кишечника показал преобладание бифидобактерий, лактобактерий и *Enterococcus faecalis* (табл. 2). При этом количество лактобактерий и энтерококков характеризовалось слабым и сильным варьированием в течение всего периода наблюдения ($CV=8,2\%$ и $CV=105,4\%$, соответственно).

Очень сильно изменялось количество и качество кишечных палочек с атипичными свойствами: гемолитическими и лактозоположительными ($CV=115,6-282,3\%$). Сильно варьировал качественный и количественный состав неферментирующих грамотрицательных бактерий, включающий *P.fluorescens* и *P.aeruginosa* ($Lim=1-10^3$ КОЕ/г). Не определялись условно-патогенные энтеробактерии, *S.aureus* и *Candida spp.*

Под влиянием цефтриаксона в просвете тонкого кишечника не было установлено снижения количества бифидобактерий на протяжении всего периода исследования (во время и после курса антибактериальной терапии) (табл. 3). Содержание лактобактерий во время антибактериальной терапии было ниже на 1 порядок относительно контроля, после антибиотикотерапии к 30-м суткам эксперимента (20-е сутки после курса антибактериальной терапии) содержание бактерий достигло нормы.

Количество *Enterococcus faecalis* на фоне антибактериальной терапии не отличалось от контроля и, в целом, отражало динамику по снижению как в

Таблица 1. Вариабельность состава полостной микрофлоры тонкого кишечника крыс линии Вистар в контроле, 10⁶ КОЕ/г

Сроки отбора материала для исследования, сутки	Бифидо-бактерии	Лакто-бактерии	<i>Enterococcus faecalis</i>	Клюстридии	<i>E.coli</i> с типичными ферментативными свойствами	<i>E.coli</i> гемолитическая	Другие энтеро-бактерии	<i>S.aureus</i>	<i>S.lentus</i>	<i>Candida</i> spp.	Неферментирующие грамотрицательные бактерии
Норма	3	8	7	1	2	—	—	—	4	—	2*
5-е	3	8	5	1	2	—	—	—	4	—	—
10-е	3	7	5	1	4	—	—	—	4	—	—
15-е	3	8	4	1	3	—	—	—	3	—	—
20-е	3	8	3	1	2	—	—	—	3	—	—
25-е	3	7	2	1	2	—	—	—	4	—	1**
30-е	3	7	1	1	4	—	—	—	4	—	4**
Статистические показатели											
Пределы варьирования, Lim	3	7–8	1–7	1	2–4	0	0	0	3–4	0	0–4
CV, %	0	7,1	52,2	0	35,2	0	0	0	25,8	0	152,6

Примечание. 3 здесь и в табл. 2: n – степень числа 10; CV – коэффициент вариации; л+ – лактозоположительная реакция; «–» – не обнаружены; * – *P. fluorescens*; ** – *P. aeruginosa*.

Таблица 2. Вариабельность состава пристеночной микрофлоры тонкого кишечника крыс линии Вистар в контроле, 10⁶ КОЕ/г

Сроки отбора материала для исследования, сутки	Бифидо-бактерии	Лакто-бактерии	<i>Enterococcus faecalis</i>	Клюстридии	<i>E.coli</i> с типичными ферментативными свойствами	<i>E.coli</i> гемолитическая	Другие энтеро-бактерии	<i>S.aureus</i>	<i>S.lentus</i>	<i>Candida</i> spp.	Неферментирующие грамотрицательные бактерии
Норма	5	7	4	1	1	—	—	—	3	—	2*
5-е	5	7	5	1	1	—	—	—	7	—	3*
10-е	5	7	5	1	2	—	—	—	3	—	—
15-е	5	6	4	1	1	1	—	—	3	—	—
20-е	5	7	3	1	2	1	—	—	4	—	—
25-е	5	7	3	1	1	2	—	—	4	—	2**
30-е	5	6	3	1	1	3	4 л+	—	4	—	2**
Статистические показатели											
Пределы варьирования, Lim	5	6–7	3–5	1	1–2	0–3	0–4	0	3–7	0	0–3
CV, %	0	8,2	105,4	0	37,7	282,3	115,6	0	35,4	0	65,6

группе контроля, так и в опытной группе. Наибольшей изменчивости были подвержены *E.coli* с типичными ферментативными свойствами в период антибактериальной терапии ($\text{Lim}=10^2\text{--}10^5$ КОЕ/г), установлено увеличение их количества на 3 порядка относительно контроля. В период после антибактериальной терапии наблюдалась динамика по снижению количества бактерий, однако к концу эксперимента (20-е сутки после антибактериальной терапии) показатели нормы не были достигнуты. В ходе исследования лактозонегативная и гемолитическая *E.coli* не обнаруживались. Установлено резкое увеличение после курсовой антибиотикотерапии (спустя 3 недели) количества *P.aeruginosa* (до 10^6 КОЕ/г) и *P.vulgaris* (до 10^2 КОЕ/г).

Полученные в ходе исследования экспериментальные данные свидетельствуют о влиянии антибактериальной терапии на состав пристеночной микрофлоры кишечника, начиная уже с первых суток эксперимента (табл. 4).

Установлено, что наибольшей изменчивости были подвержены *E.coli*, энтерококки, бифидо- и лактобактерии в период антибиотикотерапии. Так, содержание бифидо- и лактобактерий на фоне антибактериальной терапии было ниже контроля на 2 порядка ($\text{Lim}=10^3\text{--}10^5$ и $10^5\text{--}10^7$ КОЕ/г, соответственно). *E.coli* с атипичными ферментативными и гемолитическими свойствами не обнаружены, установлен рост (на 2 порядка) количества *E.coli* с типичными ферментативными свойствами после завершения

Таблица 3. Вариабельность состава полостной микрофлоры тонкого кишечника крыс линии Вистар при воздействии цефтриаксоном, 10⁶ КОЕ/г

Сроки отбора материала для исследования, сутки	Бифидобактерии	Лактобактерии	Лакто-бактерии	<i>Enterococcus faecalis</i>	Клюстридии	<i>E.coli</i> с типичными ферментативными свойствами	<i>E.coli</i> лактозо-негативная	<i>E.coli</i> гемолизирующая	Другие энтеробактерии	<i>S.aureus</i>	<i>S.lentus</i>	<i>Candida</i> spp.	Неферментирующие грамотрицательные бактерии
Норма	3	8	7	1	2	—	—	—	—	—	4	—	2**
5	3	7	6	1	4	—	—	—	—	—	4	—	—
10	3	7	5	1	5	—	—	—	—	—	6	—	—
15	3	8	5	1	3	—	—	—	—	—	5	—	—
20	3	7	4	1	3	—	—	—	—	—	5	—	—
25	3	8	3	1	3	—	—	—	1*	—	5	—	3***
30	3	8	1	1	3	—	—	—	2*	—	5	—	6***
Статистические показатели													
Пределы варьирования, Lim	3	7–8	1–7	1	2–5	0	0	0	0–2	0	4–6	0	0–6
CV, %	0	7,1	110,6	0	69,1	0	0	0	441,5	0	34,6	0	351,9

Примечание. Здесь и в табл. 4: n – степень числа 10; CV – коэффициент вариации; «–» – не обнаружены; * – *P. vulgaris*; ** – *P. fluorescens*; *** – *P. aeruginosa*.

Таблица 4. Вариабельность состава пристеночной микрофлоры тонкого кишечника крыс линии Вистар при воздействии цефтриаксоном, 10⁶ КОЕ/г

Сроки отбора материала для исследования, сутки	Бифидобактерии	Лактобактерии	Лакто-бактерии	<i>Enterococcus faecalis</i>	Клюстридии	<i>E.coli</i> с типичными ферментативными свойствами	<i>E.coli</i> лактозо-негативная	<i>E.coli</i> гемолизирующая	Другие энтеробактерии	<i>S.aureus</i>	<i>S.lentus</i>	<i>Candida</i> spp.	Неферментирующие грамотрицательные бактерии
Норма	5	7	4	1	1	—	—	—	—	—	3	—	2***
5	3	6	1	1	1	—	—	—	4*	—	5	—	—
10	3	5	1	1	1	—	—	—	—	—	4	—	—
15	3	6	3	1	3	—	—	—	—	—	4	—	—
20	5	6	2	1	3	—	—	—	—	—	4	—	—
25	5	5	2	1	3	—	—	—	1**	—	4	—	2****
30	5	6	1	1	3	—	—	—	2**	—	4	—	4****
Статистические показатели													
Пределы варьирования, Lim	3–5	5–7	1–4	1	1–3	0	0	0	0–4	0	3–5	0	0–4
CV, %	63,9	13,2	141,4	0	124,8	0	0	0	374,2	0	35,4	0	349,7

курса антибактериальной терапии (Lim=10–10³ КОЕ/г). Количество энтерококков в динамике эксперимента было ниже контроля на 2 порядка в период антибактериальной терапии, и на 1 порядок — после антибиотикотерапии.

В исследовании установлено резкое увеличение после 10-дневной курсовой антибиотикотерапии (на 15-е и 20-е сутки после курса антибактериальной терапии) количества условно-патогенных энтеробактерий, в том числе *P. vulgaris* (до 10²–10⁴ КОЕ/г, соответственно) и неферментирующих грамотрицательных бактерий *P. aeruginosa* (до 10⁴ КОЕ/г). Не были выявлены *S. aureus* и *Candida* spp.

Заключение

Сравнительный микробиологический мониторинг содержимого тонкой кишки крыс линии Вистар свидетельствует о существенной вариабельности качественного и количественного состава некоторых групп бактерий: неферментирующих грамотрицательных, включая различные виды *Pseudomonas*; энтеробактерий, включая различные хемо- и биовары *E. coli*; условно-патогенных энтеробактерий *P. vulgaris*. Не обнаружены в кишечнике экспериментальных животных дрожжеподобные грибы рода *Candida*, не являющиеся представителями нормальной микрофлоры крыс.

В ходе исследования влияния цефтриаксона на микробиоту тонкой кишки установлены как схожие изменения качественного и количественного микробного состава полостной и пристеночной микрофлоры, так и их существенные различия. Так, количественные изменения пристеночной микробиоты более выражены, относительно полостной, что наиболее характерно для бифидобакте-

рий, *E.faecalis* и *E.coli* с типичными ферментативными свойствами. Качественный состав микрофлоры пристеночной и полостной микрофлоры в динамике эксперимента не отличался.

Анализируя динамику восстановления кишечной микрофлоры после курса антибактериальной терапии установлено, что полостная микрофлора восстанавливается быстрее пристеночной (бифидо- и лактобактерии), однако следует учитывать, что полостная микрофлора была и меньше подвержена изменению при антибиотикотерапии.

В исследовании установлено изменение количественного и качественного состава *E.coli* пристеночной микрофлоры: до курса антибактериальной терапии в пристеночном слое микробиоты выявлены кишечные палочки с атипичными свойствами — гемолитический биовари лактозоположительный хемовар *E.coli*. В период после курса антибактериальной терапии атипичных *E.coli* не обнаружено, но увеличилось количество *E.coli* с типичными ферментативными свойствами.

Следует отметить, что на фоне антибактериальной терапии (фактически спустя 15 суток после проведения антибиотикотерапии), в составе пристеночной и полостной микрофлоры установлен количественный рост условно-патогенных энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных бактерий, что может свидетельствовать

о создании благоприятных условий для их развития. Увеличение доли указанных бактерий стало возможно за счёт отсутствия чувствительности к антибиотикам (цефтриаксонорезистентности) и снижения количества *E.faecalis* и *S.lentus*.

Выводы

Антибактериальная терапия цефтриаксоном вызывает более выраженные качественные и количественные изменения в пристеночной микрофлоре тонкого кишечника, в то время как полостная микрофлора изменяется в меньшей степени. После курса антибактериальной терапии полостная микрофлора восстанавливается быстрее пристеночной (в частности, количество бифидо- и лактобактерий). Также установлено увеличение частоты встречаемости *E.coli* с типичными ферментативными свойствами в тонкой кишке (до 10^3 – 10^5 КОЕ/г), особенно характерное для пристеночной микрофлоры. Цефтриаксонотерапия приводит к количественному росту условно-патогенных энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных бактерий в период после её проведения.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №16-34-60130мол_а_дк.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ткаченко Е. И., Суворова А. Н. Дисбактериоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: ИнформМед, 2009; 276. / *Tkachenko E. I., Suvorova A. N. Disbakterioz kishchnika. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniju. 2-e izd., ispr. i dop. SPb.: InformMed, 2009; 276. [in Russian]*
2. Яковлев С.В., Проценко Д.Н., Шахова Т.В. и др. Антибиотикорезистентность в стационаре: контролируем ли мы ситуацию? Антибиотики и химиотерапия 2010; 55: 1–2: 50–58. / *Jakovlev S.V., Procenko D.N., Shahova T.V. i dr. Antibiotikorezistentnost' v stacionare: kontroliruem li my situaciju? Antibiotiki i khimioterapija 2010; 55: 1–2: 50–58. [in Russian]*
3. Белобородова Н.В., Тараканов В.А., Барова Н.К. Анализ причин деструктивных пневмоний у детей и возможности оптимизации антимикробной терапии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016; 95: 2: 66–71. / *Beloborodova N.V., Tarakanov V.A., Barova N.K. Analiz prichin destruktivnyh pnevmonij u detej i vozmozhnosti optimizacii antimikrobnogo terapii. Pediatrija. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2016; 95: 2: 66–71. [in Russian]*
4. Урсова Н.И. Иммунологическая функция интестинальной микрофлоры, ее нарушения и возможности коррекции. Альманах клин мед 2015; 40: 35–46. / *Ursova N.I. Immunologicheskaja funkcija intestinal'noj mikroflory, ee narushenija i vozmozhnosti korrekicii. Al'manah klin med 2015; 40: 35–46. [in Russian]*
5. Pelloquin J.M., Nguyen D.D. The microbiota and inflammatory bowel disease: in sights from animal models. Anaerobe. 2013 Dec; 24: 102–106. doi: 10.1016/j.anaerobe.2013.04.006. Epub 2013 Apr.
6. Суслов А.В., Семенова Е.Ф., Маркелова Н.Н., Смолькова Ю.Е., Митрошин А.Н., Моисеева И.Я. Качественный и количественный состав микрофлоры кишечника крыс линии Вистар. Успехи совр науки 2016; 10: 6: 55–59. / *Suslov A.V., Semenova E.F., Markelova N.N., Mitroshin A.N., Moiseeva I.Ja. Kachestvennyj i kolichestvennyj sostav mikroflory kishchnika krys linii Vistar. Uspехи sov nauki 2016; 10: 6: 55–59 [in Russian]*
7. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории. Методические указания. МУ 4.2.2039-05. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2006; 398. / *Metody kontrolja. Biologicheskie i mikrobiologicheskie faktory. Tehnika sbora i transportirovanija biomaterialov v mikrobiologicheskie laboratorii. Metodicheskie ukazanija. MU 4.2.2039-05. M.: Federal'nyj centr gigieny i jepidemiologii Rospotrebnadzora. 2006; 398. [in Russian]*
8. Поляк М.С., Сухаревич В.И., Сухаревич М.Э. Питательные среды для медицинской и санитарной микробиологии. СПб.: ЭЛБИ-СПб.: 2008; 352. / *Poljak M.S., Suharevich V.I., Suharevich M.Je. Pitatel'nye sredy dlja medicinskoj i sanitarnoj mikrobiologii. SPb.: JeLBI- SPb.: 2008; 352. [in Russian]*
9. Скала Л.З., Лукин И.Н. Система микробиологического мониторинга «Микроб-2». Программное обеспечение. Версия 1.25, 2006–2009. Руководство пользователя. М.: МедПроект-3, 2011; 60. / *Skala L.Z., Lukin I.N. Sistema mikrobiologicheskogo monitoringa «Mikrob-2». Programmnoe obespechenie. Versija 1.25, 2006-2009. Rukovodstvo pol'zovatelja. M.: MedProekt-3, 2011; 60. [in Russian]*
10. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; 384. / *Truhachjova N.V. Matematicheskaja statistika v mediko-biologicheskix issledovanijah s primeneniem paketa Statistica. M.: GJeOTAR-Media, 2012; 384. [in Russian]*
11. Яковлев В. Б. Статистика. Расчёты в Microsoft Excel. М.: «Колос С», 2005; 350. / *Jakovlev V. B. Statistika. Raschjoty v Microsoft Excel. M.: «Kolos S», 2005; 350. [in Russian]*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Суслов Андрей Владимирович — к. м. н., ассистент кафедры «Хирургия», Медицинский институт, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза

Семенова Елена Федоровна — к. б. н., профессор кафедры «Общая и клиническая фармакология», Медицинский институт, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза

Митрошин Александр Николаевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой «Хирургия», Медицинский институт, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза

Моисеева Инесса Яковлевна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой «Общая и клиническая фармакология», Медицинский институт, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Москва