

Л.К. Катосова, А.В. Лазарева, О.А. Пономаренко

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Действие биклотимола на микробиоту слизистой оболочки полости рта у детей

Контактная информация:

Катосова Любовь Кирилловна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории микробиологии НИИ педиатрии ФГБУ «Научный центр здоровья детей»

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел.: (499) 134-53-87, e-mail: katosova@nczd.ru

Статья поступила: 01.02.2014 г., принята к печати: 24.02.2014 г.

Биклотимол [бис (хлоро-4-тимол) метан] — производное бифенолов, применяется для местного лечения воспалительных заболеваний глотки. Препарат относится к антисептикам, обладающим бактериостатическим и бактерицидным действием. **Цель исследования:** оценка антибактериальной активности препарата в отношении условно-патогенной и нормальной микрофлоры ротоглотки и определение его минимальной бактерицидной концентрации для основных бактериальных патогенов верхних дыхательных путей. **Результаты:** обнаружено, что антибактериальное действие биклотимола на микробиоту ротовой полости проявляется элиминацией таких видов и родов условно-патогенной микрофлоры как *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus spp.*, стрептококки *anginosus*-группы. Антибактериальная активность биклотимола выявлена и в отношении представителей нормальной микробиоты, включавшей стрептококки группы *viridans*. Из числа этой группы стрептококков сохранилась только 1/3 исходного количества *Streptococcus salivarius*. При определении минимальной подавляющей концентрации (МПК) биклотимола в отношении условно-патогенной микрофлоры установлены наиболее чувствительные к нему бактерии — *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, для которых антибактериальный эффект проявляется в меньших концентрациях препарата; промежуточные — *Moraxella catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, а также устойчивые — непатогенные виды рода *Neisseria*. У выживших после воздействия биклотимола штаммов *Neisseria spp.* МПК составила наибольшую величину — 20 мг/мл после 30-минутной экспозиции. **Выводы:** результаты исследования антибактериального действия топического антисептика, содержащего биклотимол, показали, что бактерицидная активность препарата направлена в основном на грамположительные кокки, представленные как условно-патогенными видами, так и непатогенными микробами. Устойчивыми к бактерицидному действию биклотимола оказались непатогенные виды рода *Neisseria*, обильно заселяющие слизистые оболочки ротовой полости, а также грамотрицательные палочковидные микроорганизмы, для которых обитание в исследованном биотопе несвойственно. Их сохранность может препятствовать в некоторой мере колонизации ротоглотки нежелательными видами патогенных представителей.

Ключевые слова: биклотимол, антисептики, антибактериальная активность, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria spp.*, лечение.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (2): 13–18)

ВВЕДЕНИЕ

Местный антисептик биклотимол [бис (хлоро-4-тимол) метан] — производное бифенолов, широко используется в лечении инфекционно-воспалительных болезней полости рта и глотки у детей и взрослых в составе лечеб-

ного аэрозольного препарата Гексаспрей (Лаборатория Бушара-Рекордати, Франция). Препарат обладает бактериостатическим и бактерицидным действием, может использоваться в качестве топической монотерапии или в комбинации с системной антибиотикотерапией.

L.K. Katosova, A.V. Lazareva, O.A. Ponomarenko

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Effect of Biclotymol on Mouth Cavity Mucosal Microbiota in Children

Introduction. Biclotymol [bis (chloro-4-thymol)methyl] is a phenolic derivative used for local treatment of pharyngeal inflammatory diseases. It is an antiseptic drug with bacteriostatic and bactericidal effects. **Objective:** evaluation of the drug's antibacterial activity against opportunistic and normal oropharyngeal microflora and identification of its minimal bactericidal concentration for the main bacterial pathogens of the upper respiratory tract. **Results:** we revealed that antibacterial effect of biclotymol on mouth cavity microbiota manifests itself with elimination of such types and genera of opportunistic microflora as *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus spp.* and *anginosus streptococci*. We also revealed antibacterial activity of biclotymol against normal microbiota representatives, which included *viridans streptococci*. Out of this group of streptococci, only 1/3 of the initial amount of *Streptococcus salivarius* remained in place. Alongside identification of the minimal inhibitory concentration (MIC) of biclotymol against opportunistic microflora we revealed the most sensitive bacteria requiring the lesser drug concentration for the antibacterial effect to take place — *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*; intermediate — *Moraxella catarrhalis*, *S. pyogenes* and *S. aureus*; and resistant — non-pathogenic *Neisseria* types. Among the strains that survived biclotymol exposure, MIC was the highest in *Neisseria spp.* — 20 mg/ml after a 30 minute-long exposure. **Conclusions:** results of a study of antibacterial effect of a topical antiseptic containing biclotymol demonstrated that the drug's bactericidal activity is primarily aimed at gram-positive cocci represented both by opportunistic and non-pathogenic microbes. Non-pathogenic *Neisseria* types abundantly inhabiting mouth cavity mucosae and gram-negative rod-like microbes, which are uncharacteristic of the biotope under study, appeared to be resistant to bactericidal effect of biclotymol. Preservation of these microbes may somewhat prevent oropharyngeal colonization by undesirable types of pathogens.

Key words: biclotymol, antiseptics, antibacterial activity, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria spp.*, treatment.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (2): 13–18)

Актуальность исследования антимикробной активности местных антисептиков обусловлена высокой частотой их рутинного применения при респираторных инфекциях.

В предыдущем нашем исследовании *in vitro* было показано антибактериальное действие различных концентраций биклотимола на условно-патогенные микроорганизмы — основные возбудители инфекций нижних и верхних дыхательных путей [1]. В результате была установлена зависимость бактерицидного действия биклотимола от его дозы, времени экспозиции и вида микроорганизма. Вместе с тем местное применение антисептического препарата оказывает воздействие не только на этиологически значимый патоген, но и на все микробное сообщество, колонизирующее слизистую оболочку ротовой полости. Целью настоящего исследования стала оценка антибактериальной активности биклотимола в отношении условно-патогенной и нормальной микрофлоры ротоглотки и определение минимальной бактерицидной концентрации биклотимола для основных патогенов верхних дыхательных путей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для исследования антибактериальной активности был использован лечебный аэрозоль Гексаспрей, содержащий 2,5% (25 мг/мл) биклотимола и порошок биклотимола того же производителя.

Для исследования антибактериальной активности биклотимола в отношении условно-патогенной и нормальной микрофлоры полости рта была разработана экспериментальная модель действия препарата на микробиоту ротовой полости в условиях *in vitro*. Объектом воздействия исследуемого аэрозоля служила микробиота, полученная в посевах мазков из ротоглотки 30 детей, находящихся в отделениях НЦЗД. Мазки брали со слизистой оболочки полости рта и миндалин тампоном на пластиковом держателе, который затем помещали в транспортную среду Amies (Соран, Италия).

В лаборатории тампон с биоматериалом помещали в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия (NaCl), затем полученную микробную суспензию разводили в 5 раз изотоническим раствором NaCl. Посев полученной суспензии проводили на две чашки Петри с кровяным агаром с добавлением 3% лошадиной сыворотки. В каждую чашку на поверхность питательной среды вносили по 0,1 мл суспензированного, разведенного в 50 раз биоматериала, который распределяли по поверхности кровяного агара шпателем.

Одна чашка Петри с посевом служила контролем. Поверхность другой засеянной чашки Петри обрабатывали двумя дозами апробируемого аэрозоля. Содержимое аэрозоля, осевшее на чашку Петри с посевом, для его равномерного распределения растирали шпателем. Затем обе чашки Петри инкубировали в термостате при 37°C в течение 24–48 ч.

После инкубирования производили количественный подсчет колониеобразующих единиц (КОЕ) и идентификацию выросших микроорганизмов (аэробных и факультативно-анаэробных). Идентификацию вида микроорганизма проводили на анализаторе MALDI-TOF Microflex (Bruker Daltonics, Германия).

Определение минимальной подавляющей концентрации (МПК)

При определении величины МПК биклотимола в отношении условно-патогенной микрофлоры мы учитывали его содержание в лечебных препаратах. Наибольшая исходная концентрация биклотимола — 20 мг/мл — была выбрана исходя из содержания его в исследуемом аэрозоле (2,5%; 25 мг/мл).

Рабочие концентрации биклотимола (40 мг/мл и ниже) были приготовлены из исходного спиртового (96° этиловый спирт) раствора, содержащего 100 мг биклотимола в 1 мл спирта. Порошок биклотимола в исходных концентрациях полностью (до прозрачности) растворялся в 96° спирте при перемешивании пластиковой палочкой. Из исходного (100 мг/мл) спиртового раствора биклотимола были приготовлены исследуемые концентрации препарата.

Тестируемыми видами микроорганизмов были *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* и 2 вида из рода нейссерий — *Neisseria flavescens* и *Neisseria perflava*, выделенные из посевов биоматериала мазков из ротовой полости. Исследовано по 3 штамма каждого вида/рода бактерий.

На основании результатов предыдущего исследования антибактериального действия биклотимола на клинические изоляты условно-патогенных бактерий [1] были выбраны следующие параметры для эксперимента:

- концентрации биклотимола 40; 20; 10; 5; 2,5; 1,25; 0,62; 0,31 и 0,015 мг/мл;
- плотность микробного инокулята соответственно стандарту мутности — 0,5 по МакФарланду ($0,75 \times 10^8$ КОЕ/мл);
- время экспозиции биклотимола с микробным инокулятом в пробирке — 30 мин в термостате при 37°C.

Во все пробирки, содержащие разные концентрации биклотимола в 5 мл стерильной дистиллированной воды, вносили по 0,5 мл бактериального инокулята. Контролем служила стерильная дистиллированная вода, в которую вносили такое же количество взвеси микробных клеток, как и в опытные пробы с биклотимолом.

После 30-минутной экспозиции в термостате при 37°C из пробирок, содержащих биклотимол в разных концентрациях с инокулятом микробных клеток, проводили высев на поверхность 5% кровяного агара. Инокулят вносили на питательную среду калибровочной петлей 10 мкл, включавшей $0,75 \times 10^5$ КОЕ исследуемого микроорганизма.

Оценку антибактериальной активности биклотимола выражали в количестве КОЕ, выросших (выживших) на чашках Петри с кровяным агаром через сутки инкубирования в термостате при 37°C. МПК биклотимола оценивали по последнему разведению препарата, в котором не определялся рост микроорганизмов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Видовой состав и частота выделения отдельных представителей микробиоты полости рта у детей, полученные при исследовании 30 мазков со слизистой оболочки ротовой полости, представлены в табл. 1. Всего из посевов

Таблица 1. Частота выделения представителей микробиоты со слизистой оболочки ротоглотки детей до и после обработки биклотимолом (n = 30)

Микроорганизмы		До обработки		После обработки	
		Абс.	%	Абс.	%
Стафилококки					
1.	<i>Staphylococcus aureus</i>	9	30	0	-
2.	<i>Streptococcus pyogenes</i>	3	10	0	-
3.	<i>S. dysgalactiae</i>	1	3	0	-
4.	<i>S. anginosus</i>	2	6	0	-
5.	<i>S. intermedius</i>	3	10	0	-
6.	<i>S. constellatus</i>	1	3	0	-
Streptococcus viridans (оральные стрептококки) группа					
7.	<i>S. salivarius</i>	18	60	6	20
8.	<i>S. viridans</i>	18	60	0	-
9.	<i>S. parasanguinis</i>	4	13	0	-
10.	<i>S. oralis</i>	3	10	0	-
11.	<i>S. peroris</i>	3	10	0	-
12.	<i>S. gorgonii</i>	2	7	0	-
13.	<i>S. cristatus</i>	1	3	0	-
Другие стрептококки					
14.	<i>Gemella haemolysans</i>	4	13	0	-
15.	<i>G. sanguineus</i>	2	7	0	-
Микрококки					
16.	<i>Rothia mucilaginosa</i>	3	10	0	-
17.	<i>R. aeria</i>	1	3	0	-
18.	<i>R. amarae</i>	1	3	0	-
Другие грамположительные микроорганизмы					
19.	<i>Granulicatella adiacens</i>	2	7	0	-
20.	<i>G. elegans</i>	1	3	0	-
21.	<i>Streptomyces phaeochromogenes</i>	2	7	0	-
22.	<i>Gracilibacillus dipsosauri</i>	0	0	1	3
23.	<i>Agromyces rhizosphaera</i>	1	3	0	-
Грамотрицательные кокки рода Neisseria					
24.	<i>N. flavescens</i>	20	67	18	60
25.	<i>N. cinerea</i>	4	13	7	23
26.	<i>N. perflava</i>	2	7	4	13
27.	<i>N. mucosa</i>	2	7	4	13
28.	<i>N. macacae</i>	2	7	4	13
29.	<i>N. subflava</i>	1	3	0	-
30.	<i>N. lactamica</i>	1	3	0	-
Группа гемофильных бактерий					
31.	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	1	3	0	-
32.	<i>H. parahaemolyticus</i>	6	20	0	-
33.	<i>H. parainfluenzae</i>	1	3	0	-
34.	<i>H. influenzae</i>	1	3	0	-
Грамотрицательная палочковидная флора					
35.	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	3	1	3
36.	<i>Acinetobacter junii</i>	1	3	1	3
37.	<i>Stenotrophomonas spp.</i>	1	3	1	3
38.	<i>Kingella denitrificans</i>	0	0	2	6

со слизистой оболочки зева было выделено 128 микробных изолятов, относившихся к 38 видам микроорганизмов. Число видов микроорганизмов, выделенных из зева одного ребенка, колебалось от 2 до 8 со средним значением 4,3. Доминирующими таксонами среди микробиоты полости рта были бактерии семейства *Streptococcaceae*, которые встречались в мазках 29 (97%) детей, и грамотрицательные кокки рода *Neisseria*, выделенные из 26 (87%) образцов.

Среди условно-патогенной микрофлоры частота выделения *S. aureus* из оральных мазков составила 30%, *S. pyogenes* был найден в 3 (10%) случаях, стрептококки группы *Streptococcus anginosus (milleri)* и *Streptococcus dysgalactiae* были выделены у 6 (20%) пациентов.

В результате воздействия биклотимола отмечено полное исчезновение из состава микробиоты условно-патогенных кокковидных бактерий, таких как *S. aureus*, *S. pyogenes*, стрептококков группы *S. anginosus (milleri)* и *S. dysgalactiae*, гемофильных бактерий. Не выявлялись также и другие представители оральных стрептококков за исключением *Streptococcus salivarius*, однако частота их выделения снизилась с 60 до 20%, а плотность колоний на чашках — со 139 до 34 КОЕ (табл. 2). Исчезли также такие немногочисленные виды/роды нормальной микробиоты, как *Gemella spp.*, *Rothia spp.*, *Granulicatella spp.*, *Haemophilus spp.*

В то же время после воздействия биклотимола на микробиоту ротовой полости в ее составе появились 2 вида бактерий, не встречавшихся изначально — *Kingella denitrificans* (2 случая) и *Gracilibacillus dipsosauri* (1 случай). Эти 2 вида микроорганизмов были представлены небольшим количеством КОЕ и, возможно, по этой причине не были найдены в исходном составе многочисленного микробного сообщества.

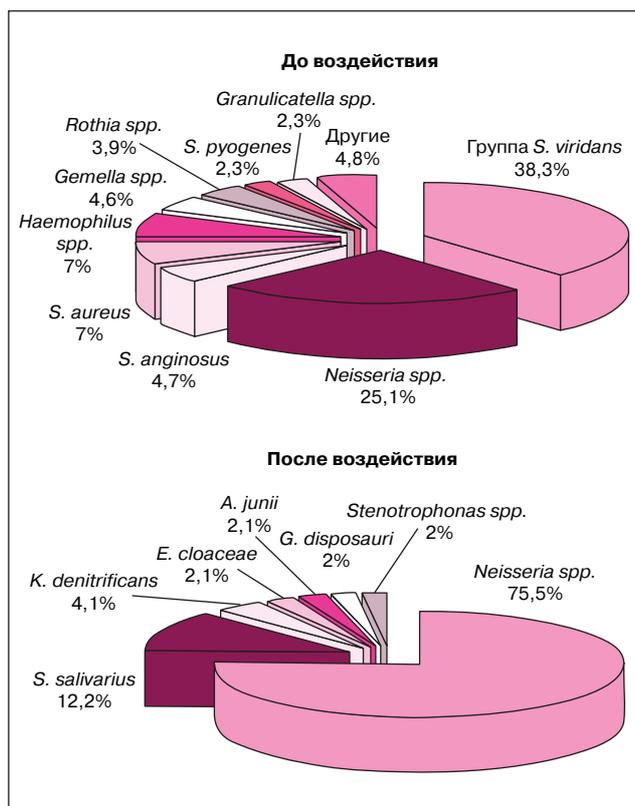
Доминирующей микробиотой, выжившей после воздействия биклотимола, были непатогенные виды семейства *Neisseriaceae* (см. табл. 2). Нейссерии обнаруживались и до воздействия антисептиком в мазках из зева у 26 (87%) детей, причем у 4 пациентов встречались по 2 вида нейссерий и у 1 — одновременно 3 вида. После воздействия биклотимолом на микробиоту полости рта нейссерии были найдены в 28 (93%) образцах, из них в 7 случаях в одной пробе были выделены по 2 вида нейссерий и в 1 образце — 3 различных вида этого рода. Исходно в мазках из зева было выделено 7 видов рода *Neisseria*, подавляющее большинство из них относилось к виду *Neisseria flavescens* (у 67% детей). После обработки посевного материала биклотимолом частота выделения этого вида нейссерий сохранилась на прежнем уровне (60%), однако средняя численность КОЕ превышала таковую в контрольном образце почти в 2 раза (104,1 против 57,7). Возможное объяснение данному факту заключается в ингибции большинства микробных составляющих биоценоза полости рта, что благоприятствует более точному количественному учету сохранившегося вида. После обработки биоматериала биклотимолом было выделено 5 видов нейссерий, 2 вида нейссерий (*N. subflava* и *N. lactamica*), встретившиеся всего по 1 разу до обработки биклотимолом, не были найдены. Не исключено, что у этих видов нейссерий разный порог чувствительности к биклотимолу.

В посевах одного образца биоматериала из зева была найдена микробиота, в состав которой одновременно входили 3 представителя грамотрицательной палочковидной флоры — *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter junii* и *Stenotrophomonas spp.* Обработка биклотимолом посева с указанными микроорганизмами не оказала

Таблица 2. Сравнительная частота выделения и плотности роста бактерий (в КОЕ) до и после воздействия биклотимола на микробиоту ротовой полости

Виды микроорганизмов	До воздействия		После воздействия	
	Абс.	Средняя плотность роста, КОЕ	Абс.	Средняя плотность роста, КОЕ
Род <i>Neisseria</i> из них:	32		37	
<i>N. flavescens</i>	20	57,7	18	104,1
<i>N. cinerea</i>	4	47,5	7	36,1
<i>N. perflava</i>	2	13,5	4	95,0
<i>N. mucosa</i>	2	80,0	4	42,5
<i>N. macacae</i>	2	20,0	4	35,7
<i>N. subflava</i>	1	30	0	0
<i>N. lactamica</i>	1	150	0	0
Другие виды микроорганизмов				
<i>S. salivarius</i>	18	139	6	34,0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	55	1	45
<i>Acinetobacter junii</i>	1	40	1	45
<i>Stenotrophomonas spp.</i>	1	50	1	55
<i>Kingella denitrificans</i>	0	0	2	15
<i>Gracilibacillus dipsosauri</i>	0	0	1	50

Рис. Микробиота полости рта у детей до и после воздействия биклотимолом

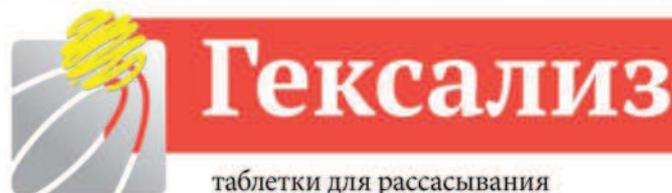


бактерицидного действия на эти виды: качественный и количественный состав микробиоты по этим видам микроорганизмов остался прежним.

По данным нашего исследования, спектр микробиоты слизистой оболочки полости рта у детей до и после воздействия биклотимолом существенно различался (рис.). До обработки биклотимолом в мазках из ротоглотки было выделено 128 изолятов разных видов бактерий (в среднем 4,3 вида на мазок). Доминировали микроорганизмы из семейства *Streptococcaceae* (46%). Нейссерии заняли 2-ю позицию в составе микробиоценоза ротоглотки (25%), реже встречались *S. aureus* (7%), гемофильные бактерии (7%); остальные представители микробиоты составили 15%.

Обработка микробного посева биклотимолом значительно изменила качественный и количественный состав микробиоты: число изолятов снизилось почти в 3 раза (всего 49 штаммов). Лидирующими видами стали нейссерии (76% микробного спектра), доля стрептококков снизилась до 12%, все они относились к одному виду *S. salivarius*, 4% составила *K. denitrificans*, еще 4 вида оставшихся микроорганизмов обусловили по 2% микробного пейзажа.

При определении минимальной бактерицидной концентрации биклотимолола в отношении *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes* и *H. influenzae*, а также непатогенных видов нейссерий (*N. flavescens* и *N. perflava*) самыми чувствительными были *S. pneumoniae* и *H. influenzae*: для них МПК составила 0,15 мг/мл (табл. 3). Для *S. pyogenes* и *M. catarrhalis* значения МПК составили 0,62 и 1,25 мг/мл, соответственно, а для



таблетки для рассасывания

Биклотимол: 5,0 мг

Эноксолон: 5,0 мг

Лизоцим: 5,0 мг

Уникальный препарат из Франции для лечения горла и полости рта

- Широкий антибактериальный спектр действия
- высокая безопасность
- местное иммуномодулирующее и противорецидивное действие
- противовоспалительный, противовирусный, раноочищающий и ранозаживляющий эффект



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ

Поможет любому горлу!

000 «Русфик», Москва, Краснопресненская набережная, 12, ЦМТ, офис 747.
E-mail: info@rusfic.com, тел./факс: + 7 495 258 20 06



LAB. BOUCHARA RECORDATI

реклама

рег. уд. П №008170

Таблица 3. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) и количество (абс. и %) КОЕ выживших бактерий при различных концентрациях биклотимола

Микро- организмы	Концентрация (в мг/мл) биклотимола										МПК, мг/мл	КОЕ, кон- троль
	40,0	20,0	10,0	5,0	2,5	1,25	0,62	0,31	0,15	0,075		
<i>S. pneumoniae</i>	-	-	-	0	0	0	0	0	0	10 1%	0,15	900
<i>H. influenzae</i>	-	-	-	0	0	0	0	0	0	7 2%	0,15	450
<i>S. pyogenes</i>	-	-	-	0	0	0	0	50 3%	125	-	0,62	1500
<i>M. catarrhalis</i>	-	-	-	0	0	0	6 0,5%	14	18	125	1,25	1200
<i>S. aureus</i>	0	0	0	0	25 2%	163	-	-	-	-	5,0	1700
<i>N. flavescens</i>	0	0	13 0,5%	125	275	-	-	-	-	-	20,0	2500
<i>N. perflava</i>	0	0	10 0,4%	100	320	-	-	-	-	-	20,0	2500

S. aureus — 5,0 мг/мл. Все эти виды микроорганизмов погибли после воздействия на них биклотимола.

Самое высокое значение МПК биклотимола было установлено в отношении *N. flavescens* и *N. perflava* (20 мг/мл). Устойчивые к таким высоким концентрациям биклотимола эти виды непатогенных нейссерий после обработки Гексаспреем, содержащим препарат в концентрации 25 мг/мл, сохранялись и становились доминирующими в микробиоте слизистой оболочки полости рта у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследования антибактериального действия топического антисептика, содержащего биклотимол, показали, что бактерицидная активность препарата направлена в основном на грамположительные кокки, представленные как условно-

патогенными видами, так и непатогенными микробами. Устойчивыми к бактерицидному действию биклотимола оказались непатогенные виды рода *Neisseria*, обильно заселяющие слизистую оболочку ротовой полости, а также грамотрицательные палочковидные микроорганизмы, для которых обитание в исследованном биотопе несвойственно. Нечувствительные к биклотимолу бактерии рода *Neisseria* и частично сохранившиеся стрептококки вида *S. salivarius*, как известно, входят в состав эволюционно сложившейся нормальной симбиотической микробиоты ротовой полости. Антагонистическая роль заселяющих оральный биотоп *S. salivarius* и непатогенных нейссерий в отношении ряда патогенных видов бактерий известна [2, 3]: по-видимому, их сохранность будет препятствовать в некоторой мере колонизации ротоглотки нежелательными видами патогенных представителей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Катосова Л. К., Лазарева А. В., Пономаренко О. П., Крыжановская О. А., Маянский Н. А. Антибактериальная эффективность биклотимола в отношении условно-патогенной микрофлоры верхних дыхательных путей. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2013; 5 (4): 28–32.
2. Бочков И. А. Симбиотическая микрофлора глотки и ее роль в резистентности организма человека к инфекции.

Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1979; 3: 9–14.

3. Блинкова Л. П., Дорофеева Е. С., Батуро А. П., Романенко Э. Е., Катосова Л. К., Поликарпова С. В., Пивкина Н. В. Выявление бактериоциногенности среди возбудителей оппортунистических инфекций. *Вестник Российской АМН*. 2008; 4: 14–18.