

Мікробний антагонізм, як основа використання антибіотиків

Надія Славченко
Національний Авіаційний Університет
Київ, Україна

Анотація. Мікроби і мікроорганізми відіграють важливу роль для розвитку медицини і фармацевтики. Сьогодні широко використовуються антибіотики, які утворюються завдяки явищу мікробного антагонізму. Антибіотики використовуються у сьогоdnішньому світі для лікування багатьох захворювань, особливо інфекційних. Ці речовини пригнічують поширення злостісних клітин, які розмножуються в організмі людини. Про лікувальну дію різноманітних мікроорганізмів людство знало давно, проте широко застосовувати таку методику стало лише на початку двадцятого століття, коли Александр Флемінг винайшов пеніцилін.

Ключові слова: мікроби, антагонізм, пеніцилін, антибіотики, організм, бактерії.

Microbial antagonism as the basis for the use of antibiotics

Nadiya Slavchenko
National Aviation University
Kyiv, Ukraine

Abstract. Microbes and microorganisms play an important role in the development of medicine and pharmaceuticals. Today antibiotics are widely used, which are formed due to the phenomenon of microbial antagonism. Antibiotics are used in today's world for the treatment of many diseases, especially infectious. These substances suppress the proliferation of malignant cells that multiply in the human body. Humanity has known about the therapeutic effects of various microorganisms for a long time, but we began to use it only in the early twentieth century when Alexander Fleming invented penicillin.

Keywords: Microbes, antagonism, penicillin, antibiotics, organism, bacteria.

Вступ

Всі ми знаємо, наскільки мікроби і різноманітні мікроорганізми важливі не тільки для розвитку людини, але і для існування і діяльності всього живого на нашій планеті. Мікроби постійно присутні у нашому організмі, у нашому житті в цілому, наприклад, вони допомагають нам перетравлювати різноманітну їжу, знаходячись у шлунку. Прийнято вважати, що мікроби тільки шкодять нашому організмом, проте, багато мікробів відомих на даний момент є корисними і більше того, без їхнього існування не існувало б нічого живого на планеті. Сьогодні медицина і фармацевтика розвивається особливо активно, кожного дня продаються нові ліки від різноманітних захворювань, вони діють на різноманітній основі і містять в собі одразу кілька десятків різних препаратів та цілі системи протидії проти захворювання. Завдяки тому, що наука не стоїть на місці, на сьогоднішній день є широка можливість застосовувати для різноманітної терапії антибіотики, які утворюються завдяки явищу мікробного антагонізму.

По-справжньому важливість мікроорганізмів було визнано лише у дев'ятнадцятому столітті. До цього часу люди звичайно використовували

мікроорганізми, але скоріш за все на підсвідомому рівні, для виготовлення різноманітних тканин, напоїв та їжі. Але як кажуть, все корисне пізнається з проблемами. Внаслідок Другої світової війни розпочала розвиватися така наука як мікробіологія. Лікарям в той час необхідно було знайти препарат, який зміг би протистояти інфекції, яка на той час була основною причиною смертності у світі. Унаслідок розвитку мікробіології, зусиллями багатьох науковців та лікарів були винайдені антибіотики, які діють саме на основі взаємодії мікроорганізмів (Покровский, 2002).

Щоб зрозуміти дію антибіотиків потрібно зрозуміти життєвий цикл мікроорганізмів, завдяки яким саме створюються антибіотики. По суті антибіотики - це синтезовані речовини, які виділяють мікроорганізми для того, щоб себе захищати від інших організмів. Найчастіше антибіотики виготовляються із грибів, або живих бактерій є звичайно багато різновидів бактерій, за допомогою яких створюються ці ліки, які ефективно борються з інфекціями в організмі людини. Не дивлячись на те, що лікування антибіотиками досить ефективне і воно спасло на одну тисячу людських життів, сьогодні все ще виникає багато запитань і поставлено багато завдань перед науковцями, дослідниками і лікарями, які потрібно вирішити в найближчому майбутньому і ці питання стосуються використання антибіотиків (Сазыкин, 1999а).

Метою даної наукової роботи є розгляд мікробного антагонізму для його використання у виготовленні антибіотиків. **Тема** даної наукової роботи вибрана з огляду на сучасні дослідження та нові способи терапії, які впроваджуються в сучасному світі, а також активне застосування антибіотиків у наш час. **Новизною** даної наукової роботи є аналітичний розгляд мікробного антагонізму та утворення синтетичної речовини, з якої виготовляють антибіотики, а також розгляд виробництва антибіотиків різними методами. В ході написання наукової роботи поставлено кілька **завдань** для розгляду:

- ✓ 1. Антагонізм у мікробному світі.
- ✓ 2. Антибіотики. Виробництво та застосування.
- ✓ 3. Мікробний антагонізм для виробництва антибіотиків.

Огляд літератури

Багато вчених на протязі десятиліть займалися розглядом взаємодії мікроорганізмів і старалися зробити з цього якісь висновки та знайти вигоду. Унаслідок вивчення цих мікробних взаємодій, з часом появились нові науки, такі як: бактеріологія, імунологія та фармакологія. Для написання наукової роботи ми користувалися багатьма підручниками та виданнями різних часів, які стосуються використання антибіотиків та взаємодії мікроорганізмів між собою (Гиббс и Харрисон, 1978).

Однією з найважливіших робіт взагалі в історії відкриття антибіотиків можна вважати підсумковий опис пеніциліну, який зробив Александр Флемінг у 1929 році. На основі цього опису науковець розказав світу як саме виділяти спеціальну речовину із діяльності бактерії для того щоб блокувати поширення інфекції в організмі. Таким чином був винайдений препарат під назвою пеніцилін, який спас на одну тисячу життів.

Також ми звернулися до книги під назвою "Раціональне застосування антибіотиків", автора Черномордика А.Б. (1973). У цій книзі науковець розглядає застосування антибіотичних препаратів та способи терапії і лікування хворих за допомогою цих засобів. У книзі можна знайти різносторонні пояснення та думки

прогресивного науковця, стосовно загального курсу лікування та інших нюансів, які виникають в ході антибіотичної терапії.

Цікаві дані та достовірні факти можна почерпнути із книги Андре Моруа, яка носить назву "Життя Олександра Флемінга" (1964). Саме в цій книзі автор описує біографію видатного науковця і лікаря, а також процес винайдення пеніциліну. Достовірні дані із цієї книги можна використати для того, щоб описати процес становлення таких наук, як фармакологія та імунологія.

Девід П. Кларк у своїй книзі "Мікроби. Гени і цивілізація" (2011) розповідає про важливість різноманітних мікроорганізмів в розвитку людства і всіх живих істот на нашій планеті. Науковець пояснює, яким чином мікроби впливають на розвиток нашого організму і які особливості цього розвитку є, в залежності від дії різноманітних мікроскопічних організмів та бактерій. Також науковець описує шкідливі бактерії та мікроорганізми, які є збудниками різноманітних захворювань, а також негативно впливають на фізіологію людського організму.

В різні часи різні науковці писали книги праці та наукові роботи, які сьогодні допомагають нам пізнати процес антагонізму у мікробів, у світі, а також дію антибіотиків: Говард Волтер Флорі і Ернст Боріс Чейн, Страчунський Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (2000), Ендрю Четлі (2003), Мешкова Р.Я. (1998), Егоров (Егоров, 1986; Егоров и Баранова, 2000), Тимощенко, Л.В. та Чубик, М.В. (2009) та багато інших.

Мікробний світ. Антагонізм

Якщо почати розказувати про мікроби і їхній світ, то потрібно дуже багато часу щоб повністю описати їхню діяльність і різноманітні життєві цикли. Дійсно, мікробів є велика кількість видів і далеко не всі види сьогодні вивчені чи навіть відкриті. Мікробний світ перебуває з нашим у постійному контакті, проте ми його не бачимо. Мікроби супроводжують нас все життя, вони знаходяться навкруги нас в повітрі, на нашому тілі, всередині нашого тіла і мають величезний вплив на діяльність всього живого на планеті (Атабеков, 1981).

Якщо говорити про мікробний антагонізм, то це процес пригнічення одного мікроба іншим в ході життєдіяльності. Це одна із форм взаємодії мікроорганізмів між собою в асоціаціях. Цей вид взаємодії між мікробами використовується для того, щоб видобувати антибіотики, а також напряму у ветеринарії. Наприклад, для того, щоб знищувати стафілокок, різноманітні палички, сальмонели та збудники захворювань у шлунково-кишковий тракт у тварин вживлюють багато різновидів паличок, які за допомогою своєї взаємодії у асоціаціях знищують цих паразитів (Елинов, 1977; 1989).

Саме спостерігаючи антагонізм у мікроорганізмів *Penicillium notatum*, Олександр Флемінг припустив, що він може використовуватися для блокування поширення інфекційних захворювань. Як усім нам відомо, після такого відкриття було винайдено препарат пеніцилін, який дуже допоміг військовим під час війни. Адже раніше навіть не сильне пошкодження викликало гангрену, загальне зараження організму, а внаслідок цього наступала смерть (Касаткин, 1961).

Саме слово антагонізм походить від грецького, яке перекладається, як боротьба, або суперництво. В загальному, простими словами можна сказати, що антагонізм - це взаємодія, або суперництво речовин, внаслідок якого одна речовина послаблює дію іншої. Є дуже багато різновидів антагонізму, він залежить від різного виду бактерій, від їхнього виду діяльності і життя, а також від

різноманітних зовнішніх чинників, які впливають на бактерії під час їхнього життєвого циклу (Мостовой и др., 2002).

Якщо говорити про бактерії, то у спороносних паличок найчастіше зустрічається подібне явище, завдяки якому можна виготовляти антибіотики (Генкель, 1974). У таблиці, яка зображена нижче показано для прикладу кілька мікроорганізмів та антибіотики які вони утворюють:

Табл. 1. Мікроорганізми та антибіотики, які вони утворюють.

Організм-продуцент	Антибіотик
Bacillus brevis	грамицидин і тироцидин
Bacillus brevis var. G.-B.	грамицидин 3
Bacillus subtilis, Bac. mesentericus	субтплин, бацитрацин
Bacillus polymyxa	полимиксин
Pseudomonas pyocyanea	пиоцианин
Streptococcus lactis	низин

Різноманітні мікроорганізми та бактерії взаємодіють між собою, живучи у ґрунтах, у повітрі, в воді та навіть у тілі людини. Взагалі, якщо підсумувати, то бактерії - це достатньо прості організми переважно одноклітинні. Їхня будова включає кілька життєво важливих органів і не представляє собою складної структури. Слід відмітити, що бактерії – це група організмів, яка найбільше поширена у світі (Вершигора и др., 1988).

Не дивлячись на всю користь від бактерій, яку ми описали вище, більшість із них мають патогенний характер, тобто поширюють різноманітні захворювання. Саме завдяки взаємодії різноманітних бактерій між собою розвиваються різні патогенези. Основними видами діяння бактерій являється мутуалізм та паразитизм, які можуть нести шкоду для здоров'я людини і тварин. Велика кількість бактерій має негативний вплив і в рослинному світі, завдаючи шкоду рослинним організмам, та паразитуючи на них.

Виробництво антибіотиків та їх застосування

Антибіотики дійсно стали революційним відкриттям під час війни. Вони спасли дуже багато життів, завдяки своїй дії проти поширення інфекції в організмі людини. Основною якістю антибіотиків являється їхній вплив конкретно на один тип мікроорганізмів, блокуючи їх розширення та розвиток (Сазыкин и др., 1999б).

Вчені вважають, що можливість блокувати різноманітні "сусідні" організми і їх розвиток, виникли у антибіотиків, як метод пристосування і природного відбору, а також виживання в жорсткому світі бактерій, де кожен бореться за те, щоб зайняти краще місце для життя (Сидоренко и Яковлев, 2002).

Не дивлячись на те, що науково обґрунтованим використання антибіотиків стало лише в двадцятому столітті, дія різноманітних мікроорганізмів на тіло людини була відома ще індіанцям племені Майя. Відомо, що лікарі цього племені

використовували різноманітні гриби, а також плісняву для того, щоб заживляти рани та боротися із розладами шлунково-кишкового тракту. В подальшому в історії є різноманітні дані на рахунок того, як саме використовувались бактерії і різноманітні гриби для заліковування ран. Людям давно стало відомо, що ці організми здатні пригнічувати розвиток захворювань і протидіяти їм. Завдяки таким раннім дослідженням, сьогодні лікарі в усьому віті можуть використовувати антибіотики для лікування різноманітних захворювань (Федоренко и др., 2001).

Є дуже багато різновидів антибіотиків, вони добуваються як з рослинних організмів, так і з грибів. Деякі різновиди антибіотиків продукуються тваринними організмами. Широко відомі сьогодні рослинні антибіотики, які отримали назву фітонциди. а сьогоднішній день науці відомо близько 2000 різноманітних антибіотиків (Гусев и Минова, 1992).

Після того, як антибіотики вводяться в організм пацієнта, вони перш за все спричиняють протимікробну дію. Вони опосередковано діють на клітини мікробів, через які розпочалося захворювання. Чому ж антибіотики мають таку дію саме на злоскісні клітини, а на клітини людини не впливають, принаймні в дорослому віці? Справа в тому, що коли патогенні мікроорганізми попадають в організм людини, вони починають дуже швидко розмножуватися для того, щоб заповнити якомога більше місця для свого розвитку. Імунна система реагує на це поширення інфекції і у людини підвищується температура, сигналізуючи, що в організмі проходять якісь події, пов'язані із порушенням нормального функціонування. Антибіотики, попадаючи в організм діють саме діють на ті клітини, які більш за все поширюються і розмножуються швидше за інших. Для дорослих, у яких із віком розмноження клітин значною мірою припиняється, антибіотики практично не шкідливі. А от для дітей, які ростуть і розвиваються, у яких клітини активно розмножуються, антибіотики можуть нанести значну шкоду (Федоренко и др., 2001).

Загалом, прийом антибіотиків призначається лише компетентним лікарем і весь курс лікування повинен проводитись під його наглядом. Іноді антибіотики можуть мати різну дію на організм людини і викликати різноманітні побічні ефекти. Це достатньо серйозні препарати, які в деяких випадках можуть принести зміни в людський організм і на генному рівні.

Виготовлення антибіотиків

Сьогодні є дуже велика кількість можливостей для того, щоб отримати антибіотики, проте лікарі та науковці використовують три основних. Перший метод називається біологічний синтез. Під час цього методу використовують спеціальні штами та різноманітні поживні середовища для того, щоб виростити спеціальні бактерії. Саме під час такого методу синтезується пеніцилін. Це один із найпоширеніших методів отримання антибіотиків, на нього припадає видобуток приблизно 50% цих препаратів. Деякі антибіотики виникають під час розпаду продуктів життєдіяльності різноманітних бактерій. Проте сьогодні у медицині такі антибіотики практичного застосування майже не знайшли. В залежності від таксономічного відношення організмів один до одного, вони можуть продукувати різноманітну кількість і різноманітні види антибіотиків (Бекер, 1978).

Ще один метод - це хімічний синтез. Після того, як учені досконало вивчили структуру і будову деяких мікроорганізмів, а також антибіотиків, які вони продукують, стало можливим їх виготовлення в лабораторних умовах за допомогою хімічного синтезу. Сьогодні більша половина синтетичних антибіотиків

виготовлено за допомогою цього методу. Першим антибіотиком, який був отриманий за допомогою хімічного синтезу був всім відомий левоміцетин (Будзанівська та ін., 1998).

Також існує комбінований метод, який включає в себе різноманітні методи. Наприклад, за допомогою біологічного синтезу створюють антибіотик, після цього з нього виділяють ядро і за допомогою хімічного синтезу добавляють в нього всі необхідні компоненти. Такі антибіотики являються одними із самих ефективних, внаслідок того, що в лабораторних умовах до них можна додати спеціальні речовини, які будуть мати допоміжну дію у лікуванні (Вирощування екологічно чистої продукції рослинництва, 1992).

Під час виготовлення антибіотиків учені і лікарі застосовують спеціальний комплекс заходів, які покращують їхнє виготовлення, а також їхні характеристики. У цей комплекс заходів входить підбір спеціального режиму культивування, а також поживних середовищ та інших деталей, які значною мірою покращують характеристики та вплив антибіотиків на організм людини при лікуванні. Технологічний процес під час якого отримують антибіотики сьогодні значною мірою модернізують для того, щоб максимально знизити собівартість цих лікарських засобів. Слід зазначити що сьогодні антибіотики виготовляються у різних модифікація та формах. (Прищеп и Чучалин, 2006).

Нижче у таблиці представлені основні форми антибіотиків, перераховані недоліки і переваги у їхньому застосуванні:

Таблетки	Недоліки 1. Залежність від моторики шлунково-кишкового тракту 2. Проблема точності дозування Переваги 1. Безболісно 2. Не потрібно зусиль (техн. не складно)
Сиропи	Недоліки 1. Залежність від моторики шлунково-кишкового тракту 2. Проблема точності дозування Переваги 1. Зручні в застосуванні у дитячій практиці
Розчини	Недоліки 1. Болісно 2. Технічна складність Переваги 1. Можна створити депо апарату (під шкіру) 2. 100% біодоступність (вводиться внутрішньовенно) 3. Швидке створення максимальної концентрації в крові.
Свічки і краплі	Недоліки 1. Застосовуються для місцевого лікування Переваги 1. Можна уникнути системного впливу на організм
Аерозолі	Недоліки 1. Не всі антибіотики можна перетворити на аерозоль Переваги 1. Швидке всмоктування
Мазі, лініменти	Недоліки 1. Застосовуються для місцевого лікування Переваги

1. Можна уникнути системного впливу на організм

Табл. 2. Форми антибіотиків.

Висновки

Отже, мікробів є велика кількість видів і далеко не всі види сьогодні вивчені чи навіть відкриті. Мікробний світ перебуває з нашим у постійному контакті, проте ми його не бачимо. Мікроби супроводжують нас все життя, вони знаходяться навкруги нас в повітрі, на нашому тілі, всередині нашого тіла і мають величезний вплив на діяльність всього живого на планеті.

Ми проаналізували мікробний антогонізм, який являється формою взаємодії між мікроорганізмами, мікробами. Внаслідок цього явища пригнічується ріст одних клітин, а за рахунок цього живуть інші клітини. Вчені виявили, що таке явище можна використовувати в медицині, для лікування інфекційних захворювань. Саме спостерігаючи антагонізм у мікроорганізмів *Penicillium notatum*, Олександр Флемінг припустив, що він може використовуватися для блокування поширення інфекційних захворювань. Різноманітні мікроорганізми та бактерії взаємодіють між собою, живучи у ґрунтах, у повітрі, в воді та навіть у тілі людини.

Антибіотики - це органічні речовини, вони синтезуються внаслідок взаємодії між мікроорганізмами і бактеріями для того, щоб захиститися від впливу інших організмів. Вони вмюють пригнічувати ріст хвороботворних клітин і вбивають інфекцію. Сьогодні таке явище у медицині широко застосовується.

Сьогодні є дуже велика кількість можливостей для того, щоб отримати антибіотики, проте лікарі та науковці використовують три основних: хімічний синтез, біологічний синтез та комбінований метод.

Список використаних джерел:

- Атабеков, И.Г. (1981). *Практикум по общей вирусологии*. М.: Из-во Московского университета, 191 с.
- Батушкін, В.В. (1999). Сучасні аспекти раціональної антибіотикотерапії. *Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія*, 2, 187–204.
- Бекер, М.Е. (1978). *Введение в биотехнологию*. Пер. с латышского. М.: издательство «Пищевая промышленность», 228 с.
- Белобородова, Н.В., Богданов, М.Б., Черненко, Т.В. (1999). *Алгоритмы антибиотикотерапии (руководство для врачей)*. М., 143 с.
- Березняков, И.Г., Страшный, В.В. (1997). *Антибактериальные средства: стратегия клинического применения*. Харьков: Константа, 199 с.
- Бойко, А.Л. (1990). *Экология вирусов растений*. К.: Вища шк., 165 с.
- Будзанівська, І.Г., Поліщук, В.П., Тивончук, Т.П., Бойко, А.Л. (1998). Зв'язок між наявністю антигенів фітовірусів в ґрунті, структурою ґрунтів та екологічним станом зовнішнього середовища. *Вісник аграрної науки*, 9, 61-63.
- Вавилов, Н.И. (1986). *Иммунитет растений к инфекционным заболеваниям*. М: Наука, 520 с.
- Векірчик, К.М. (2001). *Практикум з мікробіології: Навч. посібник*. К.: Либідь, 144 с.
- Вершигора, А.Ю., Бранцевич, Л.Г., Василевская, И.А. и др. (1988). *Общая микробиология*. К.: Вища шк. Головное изд-во, 342 с.
- Вирощування екологічно чистої продукції рослинництва (1992). Під ред. Дегодюка Е.Г. К.: Урожай, 318 с.

- Генкель, Л.А. (1974). *Микробиология с основами вирусологии*. М.: Просвещение, 270 с.
- Гиббс, А., Харрисон, Б. (1978). *Основы вирусологии растений: пер. с англ.* М.: Мир, 430 с.
- Гусев, М. В., Минова, Л. А. (1992). *Микробиология*. М.: Изд-во Моск. ун-та, 448 с.
- Егоров, Н.С. (1986). *Основы учения об антибиотиках: Учеб. для студентов биолог. спец. ун-тов. 4-е изд., перераб. и доп.* М.: Высш. шк., 448 с.
- Егоров, Н.С., Баранова, И.П. (2000). Бактериоцины. Образование, свойства, применение. *Антибиотики и химиотерапия*, 6, 33–40.
- Елинов, Н.П. (1977). *Общие закономерности строения и развития микробов-продуцентов биологически активных веществ*. М.: «Медицина», 288с.
- Елинов, Н.П. (1989). *Химическая микробиология: Учеб для студентов химикотехнол., технол., фармац., и др. ин-тов, аспирантов и практ. работников*. М.: Высш. шк., 448 с.
- Касаткин, А.Г. (1961). *Основные процессы и аппараты химической технологии. Издание седьмое*. М.: Государственное научно-технологическое издательство химической литературы, 831 с.
- Кларк, Д.П. (2011). *Мікроби, Гени і цивілізація*. Серія: Таємниці нашої планети. Видавництво «Ексмо».
- Мешкова, Р.Я. (1998). Иммунопрофилактика. Режим доступа: http://kingmed.info/knigi/Immynologia_i_allergologia/book_3456/Immunoprofilaktika_Ru_kovodstvo_dlya_vrachey-Meshkova_RYa-1998-pdf
- Моруа, А. (1964). Жизнь Александра Флеминга. Перевод с французского И. Эрбург. Послесловие проф. И. Кассирского. Издательство ЦК ВЛКСМ. «МОЛОДАЯ ГВАРДИЯ».
- Мостовой, Ю.М., Константинович, Т.В., Демчук, А.В. и др. (2002). Применение препарата амписульбин-КМП в лечении больных негоспитальными пневмониями. *Клиническая антибиотикотерапия*, 4(18), 19–23.
- Покровский, В.И. (2002). *Инфекционная патология: вчера, сегодня, завтра*. В сб.: Профилактика, диагностика и фармакотерапия некоторых инфекционных заболеваний (лекции для практикующих врачей). М., с. 7–17.
- Прищеп, Т.П., Чучалин, В.С. и др. (2006). *Основы фармацевтической биотехнологии: Учебное пособие*. Ростов н/Д.: Феникс; Томск: Издательство НТЛ, 256 с.
- Сазыкин, Ю.О. (1999а). П. Эрлих и начало современной антимикробной химиотерапии. *Антибиотики и химиотерапия*, 4, 3–4.
- Сазыкин, Ю.О., Швец, А.В., Иванов, В.П. (1999б). Антибиотикорезистентность и системы ативного выброса ксенобиотиков у бактерий. *Антибиотики и химиотерапия*, 9, 3–6.
- Сидоренко, С.В., Яковлев, С.В. (2002). *Бета-лактамы антибиотиков*. В сб. науч. раб. "Антибиотики и антибиотикотерапия". СПб: Бином, 256 с.
- Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (2000). Антибактериальная терапия. М.
- Страчунський Л.С. (1999). Антибактеріальна терапія: сучасне і майбутнє. *Український хіміотерапевтичний журнал*, 1, 31-34.
- Тимощенко, Л.В., Чубик, М.В. (2009). *Основы микробиологии и биотехнологии: Учебное пособие*. Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 194 с.

Федоренко, В.О., Басілія, Л.І., Заворотна, С.А., Голець, Л.М., Кириченко, Н.В. (2001). *Генетичний контроль біосинтезу антибіотиків та стійкості до антибіотиків у актиноміцетів*. К.: Логос, Т. 1, с. 301.

Черномордика А.Б. (1973). Рациональное применение антибиотиков. Издательство «Здоровье», 332 с.

Четли, Э. (2003). Проблемные лекарства. Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/books/pd/>